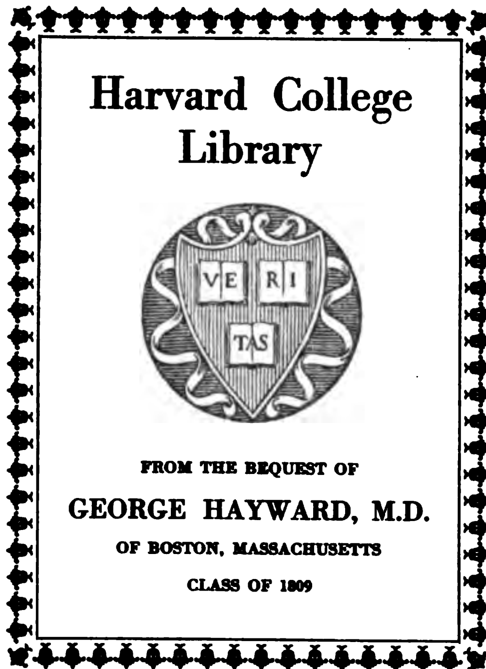

Harvard College
Library
VE RI
TAS
FROM THE BEQUEST OF
GEORGE HAYWARD, M.D.
OF BOSTON, MASSACHUSETTS
CLASS OF 1809

HANDBUCH

DER

PHYSIOLOGIE.

HANDBUCH

DER

PHYSIOLOGIE

BEARBEITET VON

Prof. H. AUBERT in Rostock, Prof. E. DRECHSEL in Leipzig, Prof. C. ECKHARD in Giessen, Prof. TH. W. ENGELMANN in Utrecht, Prof. SIGM. EXNER in Wien, Prof. A. FICK in Würzburg, weil. Prof. O. FUNKE in Freiburg, Prof. P. GRÜTZNER in Bern, Prof. R. HEIDENHAIN in Breslau, Prof. V. HENSEN in Kiel, Prof. E. HERING in Prag, Prof. L. HERMANN in Zürich, Prof. W. KÜHNE in Heidelberg, Prof. B. LUCHSINGER in Bern, Prof. R. MALY in Graz, Prof. SIGM. MAYER in Prag, Prof. O. NASSE in Rostock, Prof. A. ROLLETT in Graz, Prof. J. ROSENTHAL in Erlangen, Prof. M. v. VINTSCHGAU in Innsbruck, Prof. C. v. VOIT in München, Prof. W. v. WITTICH in Königsberg, Prof. N. ZUNTZ in Berlin.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. L. HERMANN,

PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT ZÜRICH.

FÜNFTER BAND.

I. THEIL.

LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1883.

HANDBUCH DER PHYSIOLOGIE

DER

ABSONDERUNG UND AUFSAUGUNG.

ERSTER THEIL.

ABSONDERUNGSVORGÄNGE

Prof. R. Heidenhain in Breslau.

(DIE HAUTABSONDERUNG von Prof. B. Luchsinger in Bern.)

CHEMIE DER ABSONDERUNGEN UND GEWEBE
(Mit Ausschluss der Verdauungssäfte, Drüsen und Muskeln)

von Prof. E. Drechsel in Leipzig.

Mit 88 Abbildungen.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1883.

INHALTSVERZEICHNISS

zu Band V. Theil 1.

PHYSIOLOGIE DER ABSONDERUNG UND AUFSAUGUNG I.

Physiologie der Absonderungsvorgänge

von

PROF. R. HEIDENHAIN.

Der achte Abschnitt von PROF. B. LUCHSINGER.

Chemie der Absonderungen und der Gewebe
(mit Ausschluss der Verdauungssäfte, Drüsen und Muskeln)

von

PROF. E. DRECHSEL.

PHYSIOLOGIE

DER

ABSONDERUNGSVORGÄNGE

VON

PROF. DR. R. HEIDENHAIN IN BRESLAU.

DER ACHTE ABSCHNITT VON

PROF. DR. B. LUCHSINGER IN BERN.

EINLEITUNG.

KURZE DARSTELLUNG DES ENTWICKLUNGSGANGES DER ABSONDERUNGSLEHRE.

Multa in physiologicis obscura; obscurius hac ipsa functione nihil.
HALLER, elementa physiologiae II. p. 359. Lausannae 1760.

I. Vorbemerkungen.

Wer in den Lehrbüchern der Physiologie den Abschnitt von den Absonderungen aufsucht, wird in allen älteren, wie in den meisten der neueren der Behandlung des Secretionsprocesses in den einzelnen Drüsen einen Abschnitt vorangestellt finden, in welchem der Versuch einer allgemeinen Darstellung und Erklärung des Absonderungsvorganges, der ihm zu Grunde liegenden Processe und Kräfte gemacht wird.

Diesem Beispiele meiner Vorgänger zu folgen bin ich nicht gesonnen. Denn ich kann mir recht wohl denken, dass es in Zukunft dereinst möglich wird, eine Theorie der animalischen Bewegungserscheinungen zu ersinnen, welche alle Einzelfälle derselben umfasst, von den trägen Formwandlungen einer Amöbe oder eines weissen Blutkörperchens bis zu den Muskelactionen eines durch die Luft dahinsummenden Maikäfers oder eines mit Centnern spielenden Athleten. Ich bin aber sicher, dass eine gleich umfassende Theorie der verschiedenen Absonderungsvorgänge sich niemals gestalten wird, weil sie der Natur der Sache nach schlechterdings unmöglich ist. Der sich vorschiebende und wieder einziehende Protoplasmafortsatz und der sich verkürzende und wieder verlängernde Muskel bieten sicher mehr als rein äussere Analogien. Die Bildung des Hauttalges und die Entstehung des Flüssigkeitsstromes, welcher sich durch den Gefässknäuel der Niere ergiesst, haben nicht das Mindeste mit einander

gemein, was sie als verwandte Processe anzusehen berechtigte. Ja, wenn ich selbst einander weit ähnlichere Absonderungsvorgänge, wie etwa den des Speichels und des Harnes nebeneinander stelle, finde ich in ihnen fast noch mehr Unterscheidendes, als Gemeinsames heraus. So gewiss die inductive Forschung die Aufgabe hat, von der Summe der Einzelfälle aus zu dem Erfassen des allgemeinen Gesetzes sich emporzuarbeiten, so gewiss wäre es ein Verkennen dieser Aufgabe, eine gemeinsame Gesetzlichkeit finden zu wollen und zu finden, wo eine solche nicht vorhanden ist.

Aber freilich, — um zu dieser Erkenntniss in Bezug auf die in den Drüsen sich abspielenden Vorgänge zu gelangen, hat es vielseitiger Arbeit bedurft, die noch weit entfernt ist, am Ziele angelangt zu sein. So lange die Anatomie der Absonderungsorgane, die Chemie ihrer Produkte, die Physik der Bewegungsvorgänge in ihnen so gut wie unbekannt waren, genügte die Thatsache, dass bei jeder Absonderung Substanzen, die zu irgend einer Zeit Bestandtheile des Blutes gewesen waren, an den innern oder äussern Oberflächen des Körpers in unveränderter oder veränderter Gestalt erschienen, um dieses eine, allen Absonderungsvorgängen gemeinschaftliche rein äusserliche Moment des Ortswechsels auf eine wesentliche Gemeinschaftlichkeit oder Gleichheit der bewirkenden Ursachen zu beziehen. Je mehr sich unsere Kenntniss vertieft hat, desto klarer und zweifelloser ist es geworden, dass in den verschiedenen Absonderungsorganen die wirksamen Apparate ausserordentliche Verschiedenheiten darbieten, so dass wenigstens vorläufig die gemeinschaftlichen Merkmale viel zu allgemeiner Natur sind, um eine allgemeine Theorie der Absonderungsvorgänge zu ermöglichen.

Wenn es hier auch nicht der Ort ist, eine Geschichte der gesammten Vorstellungen zu geben, welche im Laufe der Zeit bezüglich der Secretionen aufgetaucht sind, so scheint es doch nicht ohne Interesse, die wesentlich leitenden Gedanken zu characterisiren, welche jene Vorstellungen in den verschiedenen Entwicklungsperioden der Physiologie bei unsern Vorgängern beherrschten.

II. Theorien des achtzehnten Jahrhunderts.

Durch den Wunsch, eine allgemein gültige Secretionstheorie aufzufinden, zieht sich schon in früher Zeit ein Streben nach mechanischer Aufklärung, das in seiner Ausführung von dem jeweiligen Standpunkte des anatomischen, physikalischen und chemischen Wissens und Glaubens abhing.

So lange man einen direkten Zusammenhang der Drüsenräume mit feinsten, nicht mehr rothe Blutkörperchen führenden Ausläufern der arteriellen Gefässe annahm, sei es nach MALPIGHI mit den von ihm überall als Endigung der Drüsengänge vorausgesetzten Acinis, sei es nach dem gewandten Injector RUYSCH, der die Drüsen im Wesentlichen nur aus Blutgefässen zusammengesetzt sein liess, mit den Ausführungsgängen der Drüsen, suchte man die eigentlich absondernden Apparate in den Blutgefässen selbst und den Grund dafür, dass in den verschiedenen Absonderungsorganen Flüssigkeiten verschiedner Natur zum Vorschein kamen, theils in der anatomischen Anordnung der Blutgefässe, theils in der Weite und Gestalt ihrer feinsten Ausläufer, durch welche sie angeblich mit den Drüsenräumen communicirten. Das Blut enthielt in sich schon alle Bestandtheile aller Secrete präformirt. Die grössere oder geringere Geschwindigkeit des Blutstromes in den Arterien, abhängig von ihrer Entfernung vom Herzen, ihrer Länge und Weite, ihrem Verästlungswinkel, ferner die in den verschiednen Drüsen verschiedne Form und verschiedne Weite ihrer Communicationscanäle mit den Drüsenräumen, sollte es erklären, dass hier die einen, dort die andern Blutbestandtheile, wässrige, ölige, schleimige u. s. f., abgesondert würden, gleichsam durchgepresst aus dem Blute durch Siebe von verschiedner Feinheit und Form ihrer Löcher vermöge des in den Blutgefässen herrschenden Druckes.

Wer Interesse an der Kenntniss jener grob mechanischen Vorstellungen unsrer Altvordern nimmt, die mit unglaublicher Geduld ins Einzelne ausgeklügelt wurden, findet in HALLER's Elementen[1] auf nicht weniger als 124 Seiten dieses Quartwerks die Ansichten seiner Zeitgenossen über den Secretionsprocess weitläufigst besprochen.

Die Ausläufer jener anatomischen Vorstellungen und der durch sie bedingten physiologischen Vermuthungen ragen bis tief in unser Jahrhundert mit oft nur unwesentlichen Abänderungen hinein. So verwarf zwar MASCAGNI die freien und offenen Enden der Arterien und nahm ihren continuirlichen Uebergang in die Venen durch Capillarnetze an; aber er liess doch Poren zu, welche die auf den Wandungen der Drüsenräume sich verbreitenden Blutgefässe mit dem Innern derselben in offene Communication setzen sollten. Allmälig wurden zwar für einzelne Drüsen richtigere Anschauungen, als die einander widerstreitenden von MALPIGHI und RUYSCH angebahnt. Allein trotz der Untersuchungen von FERREIN und von SCHUMLANSKY,

1 HALLER, Elementa physiologiae II. liber VII. p. 359. Lausannae 1760.

später von RATHKE und von HUSCHKE über die Nieren, der Angaben von DUVERNOY, wie von MASCAGNI und CRUIKSHANK über die Brustdrüsen, ganz namentlich von E. H. WEBER über die Speicheldrüsen und das Pancreas blieben die Vorstellungen über den Bau der Absonderungsorgane so unsicher, dass noch J. F. MECKEL in seinem Handbuche der Anatomie in dem mehr als halbhundertjährigen Streite zwischen MALPIGHI's und RUYSCH's Lehren nicht bestimmt Stellung zu nehmen wusste, sondern sich nur unsicher dahin ausdrückte, dass im Ganzen die Ansicht des Ersteren mehr für sich habe als die des Letzteren. Unmöglich, dass die Physiologie der Absonderungen irgend welche Fortschritte machte, so lange selbst die gröbere Morphologie der ihnen dienenden Organe noch so im Argen lag!

III. Johannes Müller's Drüsenwerk.

In diesem ziemlich trostlosen Zustande traf JOH. MÜLLER die Lehre von den Drüsen an. Er machte ihm mit einem Schlage ein Ende durch sein Meisterwerk: De glandularum secernentium structura peritiori earumque prima formatione in homine atque animalibus. Lipsiae 1830. Mich überkommt oft genug die Empfindung, als treffe unsre heutige Physiologie der Vorwurf undankbaren Vergessens, wenn ich sehe, dass der Name J. MÜLLER's fast verschwunden ist aus der modernen physiologischen Literatur, die doch in dem Citiren der kleinsten vorläufigen Mittheilung unsrer drucklustigen medicinischen Jugend wahrhaften Uebereifer verräth. Wer in die rastlose und weitblickende Forscherthätigkeit dieses Giganten auf dem Felde der Biologie einen Einblick gewinnen will, mag sein Drüsenwerk mit den Bruchstücken des Wissens vergleichen, die vor ihm auf diesem Gebiete vereinzelt und zerstreut umherlagen. Durch eine unglaubliche Zahl anatomischer und embryologischer Einzelbeobachtungen an den verschiedensten Absonderungsorganen bei zahlreichen Vertretern aller Wirbelthierclassen legte er die bleibenden Fundamente für die heutige Morphologie der Drüsen, vor deren Ausbau an ein physiologisches Verständniss ihrer Function natürlich nicht zu denken war. Die anatomische Grundlage, die er sich erschaffen, führte ihn zu bestimmten physiologischen Folgerungen, die er später in seinem Lehrbuche weiter entwickelte.

Die für uns wichtigsten seiner Schlusssätze sind die folgenden. Es sind — im Gegensatze zu den Anschauungen, die aus dem vorigen Jahrhunderte bis auf seine Zeit sich fortgepflanzt hatten — nicht die Blutgefässe, welche secerniren, sondern die Wände der überall ge-

schlossenen Drüsenräume, auf welchen die Blutgefässe ein Netz bilden. Die Drüsen stellen in ihrem Innern eine im kleinsten Raume construirte grosse Oberfläche dar; die diese bekleidende lebendige Substanz ist es, welche die Secretion einleitet. Von dem morphologischen Baue ist die Absonderung unabhängig, denn secerniren können sowohl ebene Oberflächen, als Drüsen, welche eine grosse innere secernirende Fläche darstellen, als Fortsätze und zottenartige Bildungen, welche eine nach Aussen gestülpte absondernde Fläche bilden.

Die Verschiedenheit der Absonderung an verschiednen Orten hängt nicht von mechanischen Ursachen ab, wie verschiedne Geschwindigkeit des Blutstromes in verschiednen Organen, verschiedne Ausmaasse und Theilungswinkel der Gefässe, Verschiedenheit ihrer Enden u. s. f. Alle diese mechanischen Erklärungsweisen lassen sich durch die eine Frage widerlegen, wie es geschehe, dass hier Gehirn, dort Muskeln, dort Knochen entstehen, und ob dies auch durch die Verschiedenheit der Vertheilung und der Winkel der Blutgefässe bedingt werde? Auch hängt die Verschiedenheit der Absonderung nicht von der Verschiedenheit des Baues der Drüsen ab (M. meint hier den gröberen morphologischen Bau), sondern sie ist allein bedingt durch die Verschiedenheit der belebten Substanz, von welcher die absondernden Canäle und Zellen bekleidet sind, und welche bei verschiedner Gestaltung der Canäle dieselbe bleiben und bei gleicher Gestaltung verschieden sein kann. Demgemäss beruht die Verschiedenheit der Absonderung auf denselben Ursachen, auf welche die Verschiedenheit der Ernährung und der Bildung in den verschiednen Organen sich stützt.

So weit JOH. MÜLLER in seiner Monographie. Wer den heutigen Stand der Absonderungslehre vorurtheilslos betrachtet und den Ausdruck „lebende Substanz" durch „Zelle" ersetzt, wird das Treffende der letzteren Gedanken bewundern, die auch heute noch ihre Geltung haben.

IV. Der Einfluss der Schwann'schen Zellenlehre auf die Vorstellungen von den Absonderungsorganen.

In der nächsten Zeit, etwa zwei Jahrzehnte umfassend, waren es besonders zwei wissenschaftliche Funde, welche auf die Absonderungslehre einen Einfluss ausüben mussten: die Begründung der Zellenlehre durch SCHWANN und die experimentelle Anbahnung der Lehre von der Membrandiffusion durch DUTROCHET.

Die SCHWANN'sche Auffassung der Zellenbildung in Cytoblastemen, welche sich nach dem Erscheinen seines fundamentalen Werkes allgemeinster Geltung erfreute, liess freilich das Vorhandensein von Zellen in den Drüsenräumen in eigenthümlichem Lichte erscheinen. So in HENLE's, der Art der Behandlung des Stoffes nach unübertroffenem, Meisterwerke über „allgemeine Anatomie". Die Wand der Drüsen (Tunica propria) liefere das Secret; in ihm bilden sich Zellen, deren Beschaffenheit von der des Cytoblastems abhänge, die des letzteren wieder von der der Drüsenwand. In manchen Drüsen bilden die Zellen ein Epithel, doch fehlt dies grade bei dem Zustande kräftiger Absonderung. „Ich möchte daher das Epithelium, wo es vorkommt, lieber als eine Art von Feierkleid ansehn, das die Drüse anzieht, wenn sie unbeschäftigt ist." Möglicher Weise tragen die Zellen aber auch zur „Bereitung oder Vollendung des Secretes bei, indem sie durch die Drüsenwand eine Anziehung auf das Blut äussern. Im Plasma der Secrete entstehen die Zellen, sie vergrössern sich, indem sie Stoffe aufnehmen, und geben endlich das, was sie enthielten, an das Plasma zurück, indem die reifen Zellen sich lösen".

Offenbar hatte HENLE die Ueberzeugung, dass die Drüsenzellen bei dem Secretionsvorgange eine wichtige Rolle spielen; dass er über die Art ihrer Bedeutung nur zu unhaltbaren Hypothesen kam, hatte seinen natürlichen Grund darin, dass die Zellen für die Physiologie noch zu junge Bekannte waren, über deren Wesen und Charakter sich Begründetes nicht aussagen liess.

Ging es doch dem Physiologen J. MÜLLER nicht viel besser, als jenem Histologen. Seit dem Erscheinen des Drüsenwerkes hatte die Chemie des Blutes, wie der Secrete wesentliche Fortschritte gemacht. MÜLLER konnte unter Benutzung derselben in seinem Lehrbuche bereits betonen, dass der Vorgang der Absonderung zwei wesentlich verschiedne Processe umfasse: die Ausscheidung im Blute bereits präformirter Bestandtheile (excretio) und die Abscheidung specifischer in der Drüse gebildeter chemischer Producte (secretio), deren Bildung einen specifisch wirsamen Apparat voraussetze. Die Zellen könnten dabei eine mehrfache Rolle spielen: 1) Sie bilden sich im Secrete, wirken verändernd auf dasselbe ein und lösen sich später theils schon innerhalb der Drüse, theils in dem entleerten Secrete wieder auf. 2) Die Absonderung besteht theils aus Flüssigkeit, theils aus abgestossenen Zellen (Schleimdrüsen, Magensaftdrüsen). 3) Von denjenigen Zellen, welche längere Zeit in Berührung mit den inneren Wänden der Drüsencanälchen bleiben, lässt sich voraussetzen, dass sie nach den allgemeinen Eigenschaften der Zellen anziehend auf

die Ausscheidung eines flüssigen Secretes und dessen Umwandlung wirken.

Es würde ein Verfehlen meiner Aufgabe sein, wollte ich zahlreiche ähnliche Aeusserungen andrer Autoren anführen, die alle darin übereinkommen, von den Drüsenzellen, deren Existenz das Microscop nachwies, Aussagen sehr allgemeiner Natur ohne einen principiell neuen Standpunkt zu machen. Die Richtung der Forschung ging in sehr erklärlicher Weise auf dem neu erschlossenen Gebiete der Gewebelehre zunächst darauf aus, die Form der histologischen Elementartheile in den einzelnen Organen festzustellen, eine Aufgabe von solcher Ausdehnung, dass sie fürs Erste die Kräfte vollständig in Anspruch nahm. Das Microscop war vorläufig anatomisches und nur nebenbei physiologisches Forschungsmittel geworden. Selbst in KÖLLIKER's fundamentalem Werke vom Jahre 1850, in welchem das gesammte histologische Wissen der damaligen Zeit zusammengefasst war und überall die physiologischen Beziehungen der microscopischen Elemente aufgesucht worden sind, findet sich bei Besprechung der einzelnen Secrete höchstens die Frage ventilirt, ob die Epithelzellen der Drüsen bei Bildung der Absonderungsproducte zu Grunde gingen oder fortbeständen; über sonstige Leistungen derselben sind Vermuthungen nicht aufgestellt.

V. Der Einfluss der Diffusions-Lehre.

Die Physiologie aber wurde indessen durch die Fortschritte der Physik auf eine ganz andre Bahn gewiesen. Nachdem DUTROCHET zuerst die Membrandiffusion zum Gegenstande experimenteller Forschung gemacht und JOLLY dieser Lehre eine strenger physikalische Gestalt gegeben hatte, waren es in Deutschland wesentlich Physiologen, welche jenen Vorgang, wie die verwandten der Imbibition, der Quellung, der Filtration weiterer Analyse unterwarfen. Die nahe genug liegende Hoffnung, auf diesem Wege zu einem besseren Verständnisse des Absonderungsvorganges zu gelangen, wirkte in solchem Maasse als treibende Kraft, dass eine grosse Zahl von Forschern an der Arbeit sich betheiligte. Es war jene Zeit, in welcher die Einführung physikalischer Methoden so ausserordentliche Erfolge sich errang, in welcher durch die Arbeiten von DU BOIS-REYMOND, HELMHOLTZ, ED. WEBER die Muskel- und Nervenphysiologie, von LUDWIG, VOLKMANN, E. H. WEBER die Lehre vom Kreislaufe eine neue Gestalt annahm. Unter dem Eindrucke der auf diesen Gebieten geernteten Früchte hoffte man auch von dem Studium der Diffusion das Beste

für die gesammte Lehre von der Stoffwanderung im Thierkörper; denn alle Massenbewegung in demselben, die nicht auf Muskel- und Flimmerbewegung beruhte, schien auf den physikalischen Process der Diffusion als Grundursache hinzuweisen. Deshalb widmeten den hierher gehörigen Vorgängen Männer wie Liebig, Brücke, Ludwig, Eckhard, Fick, Buchheim und so viele Andre ihre Kräfte und ihre Zeit; fast durfte man glauben, den Vorgang der Absonderung auf die einfachen mechanischen Vorstellungen zurückführen zu können, welche der Filtrirapparat und das Endosmometer an die Hand gaben.

Am consequentesten hat die streng mechanische Auffassung Ludwig mit gewohntem Scharfsinne in seinem Lehrbuche ausgebildet.[1] Da die Häute, welche Flüssigkeiten hindurchtreten lassen, Oeffnungen besitzen müssen, lassen sich die Umstände, durch welche die Häute von Einfluss auf die Absonderungen werden, zurückführen auf die Eigenschaften ihrer Poren, nämlich auf die Dimensionen derselben, ihre Zahl in der Flächeneinheit und die chemische Besonderheit der inneren Porenwand. Die Kräfte, welche die Flüssigkeiten und Gase durch die Poren treiben, bestehen in Unterschieden der Spannung (Filtration) und der chemischen Zusammensetzung (Diffusion) der Flüssigkeiten auf beiden Seiten der Membranen und endlich in eigenthümlichen Einwirkungen der erregten Nerven auf den Gefässinhalt. Diese bis auf die Nervenwirkungen physikalisch fassbaren Momente, welche Ludwig in ihren Einzelheiten ausführlicher bespricht, schienen um so mehr für ein dereinstiges volles mechanisches Verständniss der Absonderungsvorgänge zu genügen, als Ludwig an einem andern Orte bereits eine Theorie der Harnabsonderung entwickelt hatte, welche sich fast ungetheilten Beifalls erfreute und mit keinen andern als den obigen Factoren rechnete.

VI. Neuere Entwicklung und augenblicklicher Standpunct.

Allein es hat sich herausgestellt, um so zweifelloser, je weiter unsre empirische Kenntniss der Absonderungsvorgänge vorgeschritten ist, dass der Versuch rein physikalischer Behandlung derselben auf vorläufig noch unüberwundene Schwierigkeiten stösst. Der Sprung von dem, was jener Periode physikalischer Erstarkung in der Physiologie vorausging, zu dem, was plötzlich die Physik leisten sollte, war ein zu schneller und zu grosser. Der Entwicklungsgang der physiologischen Lehren kann immer nur der sein, dass die Forschung

1 C. Ludwig, Lehrbuch der Physiologie. 1. Aufl. II. S. 142. 1856.

zunächst die Abhängigkeit der Vorgänge in den Organen des Körpers von den einzelnen dabei innerhalb des lebenden Organismus zusammenwirkenden Bedingungen feststellt, um so die speciellen Causalgesetze der organischen Verrichtungen zu ermitteln. Erst wenn diese nächste Aufgabe gelöst ist, kann an die Inangriffnahme der umfassenderen und deshalb lockenderen gedacht werden, die speciellen Causalgesetze zu erklären, d. h. sie zurückzuführen auf die allgemeinen Causalgesetze der Natur, welche den Inhalt der Mechanik, der Physik und der Chemie bilden. Im Allgemeinen stehen wir in der Physiologie noch überall bei der Bewältigung jener ersten Aufgabe, und das heutige Studium der Absonderungsprocesse widmet sich derselben fast ausschliesslich. Ueber sie hinaus zu der zweiten werden wir, wie in allen Theilen unsrer Wissenschaft, so auch in der Absonderungslehre erst dann gelangen können, wenn wir besser Bescheid wissen mit dem Wesen der lebenden Zelle, die überall in ursprünglich einfacher oder differenzirter Gestalt die Vermittlerin und Trägerin des Geschehens ist.

Wenn ich hier auf die Vorgänge in der „lebenden Zelle“ verweise, so brauche ich mich gegen den Verdacht eines Rückfalles in den glücklich überwundenen Vitalismus wohl nicht zu vertheidigen. Dass es sich auch hier um Nichts, als chemische und physikalische Vorgänge und Kräfte handelt, ist ja eine Voraussetzung, von welcher heutzutage jede physiologische Untersuchung als zweifelloser Grundlage ausgeht. Aber freilich ist die Physik der Zelle ein noch so gut wie unerschlossenes Gebiet, zu dessen Eroberung die an unorganischen oder todten organischen Substraten gewonnenen physikalischen Kenntnisse bisher herzlich wenig beigetragen haben. Vorläufig können wir den Begriff oder das Wort „Zellenthätigkeit“ ebenso wenig entbehren, wie den Begriff oder das Wort „Leben“, wennschon wir uns ja darüber völlig klar sind, dass die Kräfte der Zellen Nichts sind als besondre Zusammenstellungen physikalischer und chemischer Kräfte, welche von den die Zelle zusammensetzenden Molekülen geäussert werden. So wenig wir auch im Ganzen von den Eigenschaften der die secernirenden Membranen zusammensetzenden Zellen wissen, so wissen wir doch so viel, dass die Vorgänge der Imbibition, der Diffusion, der Filtration an ihnen vollständig anders verlaufen, so lange sie Theile des lebenden Organismus und deshalb selbst lebend sind, als nach ihrem Absterben, und über die Ursachen dieses verschiednen Verhaltens wird uns schwerlich der physikalische, sondern allein der physiologische, an dem lebenden Körper angestellte Versuch aufzuklären im Stande sein. Wenn wir von der heutigen allgemeinen

Zellenlehre noch kaum irgendwelche Winke über die Natur der absondernden Drüsenzellen erhalten haben, so glaube ich vielmehr umgekehrt, dass von dem eingehenden Studium der letzteren die weitgehendsten Aufschlüsse über die Natur der Zelle im Allgemeinen zu erwarten sind.

Der Standpunkt, welchen ich hier vertrete, ist das Resultat der neueren Entwicklung der Absonderungslehre, welche sich auf den Versuch am lebenden Thiere stützt. Ich glaube nicht fehlzugreifen, wenn ich ausser den grossen Fortschritten, welche die chemische Kenntniss der Secrete gemacht hat, die ersten und wesentlichsten Antriebe zu der fruchtbaren Bahn, auf welcher wir uns heute befinden, den weittragenden Arbeiten C. LUDWIG's zuschreibe, deren Ergebnisse, je reicher sie geworden, desto mehr dazu beigetragen haben, zu zeigen, dass eine einfach physikalische Theorie jener Processe zu ihrem Verständnisse nicht ausreiche. Es würde an dieser Stelle, welche nur eine kurze Darlegung der Forschungsgrundlagen der Absonderungslehre bezweckt, nicht angemessen sein, die zahlreichen Einzelheiten anzuführen, durch welche jener Forscher unsre Kenntnisse bereichert hat; ich kann nur die wichtigsten neuen Gesichtspunkte hervorheben, welche durch ihn für die Untersuchung gewonnen worden sind, und von denen aus noch heute die Arbeit weiter fortschreitet.

Dahin gehört zunächst die von ihm eingeführte Methode, über den Werth der absondernden Kräfte durch Messung des Absonderungsdruckes mittelst des Manometers eine Vorstellung zu gewinnen. Dahin rechnet ferner seine Entdeckung des Einflusses der Nerventhätigkeit auf die Absonderung der Unterkieferdrüse; der Fund specifischer secretorischer Nerven darf in seiner Bedeutung als mit der Entdeckung BELL's besondrer sensibler und motorischer Nerven gleichwerthig gelten. Zu diesen beiden fundamentalen Fortschritten tritt als dritter der Nachweis lebhafter Wärme bildender Vorgänge in der thätigen Unterkieferdrüse, welche auf energische chemische Umsetzungen, die mit der Absonderung verbunden sind, hinweisen. Alle diese Erfolge LUDWIG's haben wahrhaft fermentativ gewirkt und sind jetzt von ihm selbst und seinen Nachfolgern auf diesem Gebiete für die grosse Mehrzahl der Drüsen in fruchtbarster Weise verwerthet worden. Nächst ihm gebührt CL. BERNARD das Verdienst, durch überraschende Beobachtungen über den Blutlauf in den Drüsen während der Ruhe und der Thätigkeit eine neues, ohne Zweifel principiell wichtiges Moment aufgedeckt zu haben.

Während so theils die Quellen der absondernden Kräfte, theils

die Bedingungen, welche diese erwecken und unterhalten, näherer Untersuchung unterzogen wurden, waren die eigentlichen Träger der bei der Absonderung ins Spiel tretenden Processe vernachlässigt worden, die Zellen nämlich, welche die Drüsenräume auskleiden. Diese Lücke auszufüllen ist das Streben einer Reihe meiner eigenen Untersuchungen gewesen, welche die active Rolle der Zellen bei der Absonderung durch den Nachweis auffälliger morphologischer Unterschiede derselben im ruhenden und im thätigen Zustande ausser Frage stellen. Nach meinen Ergebnissen wird es unmöglich, an der Auffassung, zu welcher man früherhin neigte, festzuhalten, als sei die mit einer Epithellage bekleidete Drüsenmembran nur ein passiv wirksames Filter von verwickeltem Baue, allein dazu bestimmt, die vermöge irgend welcher mechanischen Kräfte (mechanische Filtration, electrische Diffusion u. s. f.) in Bewegung gesetzte Blutflüssigkeit mit gewissen ihrer Bestandtheile filtriren zu lassen und allenfalls andre Bestandtheile aus seiner eignen Substanz hinzuzufügen.

Wenn so die Neuzeit wohl einige Grundlagen für eine dereinstige Theorie der Absonderungsprocesse geschaffen hat, so ist es doch bisher an keiner einzigen Stelle möglich gewesen, auf jenen Fundamenten ein festes Gebäude zu errichten. Deshalb kann sich die folgende Darstellung nur das bescheidene und wenig befriedigende Ziel stecken, was für die einzelnen Drüsenapparate bisher errungen worden, zusammen zu fassen, zu sichten und auf die Gesichtspuncte aufmerksam zu machen, welche für die fernere Untersuchung fruchtbar zu werden versprechen.

ERSTER ABSCHNITT.

DIE SPEICHELDRÜSEN UND DIE VERWANDTEN DRÜSEN DER SCHLEIMHÄUTE.

ERSTES CAPITEL.

Der secretorische Apparat im Ruhezustande.

I. Allgemeines über die hierher gehörigen Drüsen.

In dem vorliegenden Abschnitte fasse ich die Absonderungsvorgänge in einer Reihe von acinösen Drüsen zusammen, die, früherhin ihrem Baue nach unterschiedslos durcheinander geworfen, zwei verschiednen Typen angehören, verschieden in Bezug auf die chemische Zusammensetzung ihres Secretes, wie in Bezug auf den microscopischen Bau der zelligen Elemente, welche jenes bilden.

Die Drüsen des einen Typus liefern ein dünnflüssiges Secret, welches nur Albuminate, Salze und in gewissen Fällen diastatisches Ferment enthält. Dahin gehört die Ohrspeicheldrüse des Menschen, wie aller Säugethiere, die Unterkieferdrüse des Kaninchens, ein Theil der Drüsen der Nasen- und Zungenschleimhaut, die Thränendrüse. Ich habe diese Drüsen früherhin als „seröse" Drüsen bezeichnet.[1] Seit ich aber gesehen[2], dass ihr Secret unter Umständen Mengen von Albuminaten enthält, welche es in der Siedhitze vollkommen fest erstarren machen, scheint mir jene Benennung nicht mehr passend und die Bezeichnung derselben als „Eiweissdrüsen" vorzuziehen, weil in der Natur der organischen Secretbestandtheile wie der secernirenden Zellen gerechtfertigt.

---

1 In der Dissertation meines Bruders Anton Heidenhain: „Die acinösen Drüsen der Schleimhäute, insbesondre der Nasenschleimhaut". Breslau 1870.

2 R. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII. S. 37. 1878.

Die Drüsen des zweiten Typus sondern eine mehr oder weniger stark fadenziehende Flüssigkeit ab, welche neben Salzen und geringen Albuminatmengen als charakteristischen Hauptbestandtheil Mucin enthält. Die Bezeichnung „Schleimdrüsen" entspricht altem Herkommen. Die Gruppe umfasst die Gld. submaxillaris (mit wenigen Ausnahmen), die Gld. sublingualis[1], orbitalis (Hund), sowie einen Theil der Drüsen der Mundhöhle, die Drüsen des Schlundes, der Kehlkopfs-, Luftröhren- und Speiseröhrenschleimhaut.[2]

Zwischen beiden Klassen kommen hier und da Mischformen vor, in denen ein Theil der Acini dem einen, ein andrer Theil dem andern Typus folgt (Submaxillaris des Menschen, des Meerschweinchens u. s. f.).

Wenn ich die Eiweiss- und die Schleimdrüsen trotz aller erheblichen Unterschiede ihres Secretes, wie ihres anatomischen Verhaltens gemeinschaftlich behandle, so liegt der Grund für mich wesentlich darin, dass der Absonderungsvorgang in den beiderlei Drüsen ausserordentlich viel Uebereinstimmendes zeigt, wie die spätere Darstellung lehren wird.

Cl. Bernard, welcher zuerst mit der schon vor ihm bekannten Beschaffenheit des Parotiden-Secretes die Natur des reinen, aus den Ausführungsgängen aufgefangenen Submaxillar- und Sublingualspeichels verglich und in den wässrigen Infusen der drei grossen Speicheldrüsen ähnliche Charaktere wiederfand, wie in ihren Absonderungsproducten[3], war doch nicht im Stande, histologische Unterschiede in jenen Drüsen aufzufinden. („En effet, s'adresse-t-on à l'anatomie et s'appuie-t-on exclusivement sur la structure intime des glandes, on arrive à la negation absolue de tout caractère distinctif." Leçons II. 33.) Auch in Deutschland wurden die hierher gehörigen Drüsen so wenig eingehend behandelt, dass keines unsrer trefflichen Lehrbücher der Histologie, über den Standpunct Cl. Bernard's hinausgehend, zu einer Unterscheidung der beiden Formen gelangte. Noch Pflüger in seiner Monographie über die Nerven der Speicheldrüsen[4] entging der charakteristische Unterschied der Eiweiss- und der Schleimdrüsen. Seit ich in meiner ersten grössern Arbeit über die Speichelabsonderung[5] an der Submaxillaris des Hundes, Kaninchens und Schaafes nachwies, dass den Unterschieden der Secrete ganz constante Unterschiede der secernirenden Zellen entsprechen, und zwei Jahre später in meinem Institute ähnliche Unterschiede des Baues und der Absonderung, wie ich sie an den grossen Speicheldrüsen nachgewiesen, auch an

---

1 Letztere verhält sich in gewissen Beziehungen abweichend von den übrigen Schleimdrüsen; s. später.

2 Ob an den letztgenannten Orten nicht auch Drüsen der ersten Art vorkommen, bedarf noch der Untersuchung.

3 Cl. Bernard, Arch. gén. de méd. XIII. p. 9. 1847; Compt. rend. XXXIV. p. 236. 1852; Leçons de physiologie II. p. 103. 1852.

4 E. Pflüger, Die Endigungen der Absonderungsnerven in den Speicheldrüsen. Bonn 1866.

5 R. Heidenhain, Studien des physiol. Instituts zu Breslau IV. S. 1. 1868.

den acinösen Drüsen der Schleimhäute gefunden wurden[1], die man bis dahin alle für Schleimdrüsen gehalten hatte, ist die Nothwendigkeit, die besprochenen zwei Haupttypen der Drüsen histologisch zu unterscheiden, allgemein anerkannt worden. Eine umfangreiche Literatur schloss sich an jene Arbeiten an. Namentlich bezüglich der topographischen Verbreitung der beiden Drüsenformen ist das Detail unsrer Kenntnisse durch werthvolle Monographien bereichert worden.[2] Nach PODWISOTZKI überwiegen in der Zunge die Eiweissdrüsen sehr bedeutend beim Schaafe, dem Iltis, der Ziege, weniger beim Schwein, Pferd, Kaninchen, Meerschweinchen, Eichhörnchen, Fuchs, Hund, Igel. Die Schleimdrüsen dagegen überwiegen sehr erheblich bei der Fledermaus, weniger beim Gürtelthier, dem Maulwurf, der Katze. In gleichem Verhältniss sind beide Drüsenarten vertreten beim Menschen, Affen, der Maus und der Ratte.

Es bedarf noch einer Rechtfertigung, wenn ich die in diesem Abschnitte zu besprechenden Drüsen kurzweg als acinöse bezeichne. In strengem Sinne sind sie es nicht alle, worauf PUKY AKOS[3] bezüglich der Schleimdrüsen der Mundhöhle hingewiesen. Aber zwischen der rein tubulösen Form, bei welcher der das Secret ableitende Ausführungsgang in ein gleich weites secernirendes Endstück übergeht und Gang wie Endstück mit gleichem Epithel bekleidet sind, und der acinösen Form, bei welcher der ableitende Ausführungsgang mit einem viel weiteren, mehr oder weniger kugelförmigen Endstück in Verbindung steht und beide verschiednes Epithel tragen, giebt es vielerlei Uebergänge. Wenn die Röhren sich mehrfach theilen, gewunden verlaufen und mit Ausbuchtungen versehen sind, nähert sich der Habitus der Drüse dem acinösen. Hat die Morphologie ein Interesse an diesen Verschiedenheiten, so ist ja Nichts dagegen einzuwenden; eine feste Grenze zwischen der einen und der andern Form giebt es nicht und für die physiologische Function sind die Unterschiede der morphologischen Gestaltung gleichgiltig.

II. Bau der Acini.

1. *Tunica propria.*

Nach verbreiteter Annahme besitzen die Drüsen-Acini eine Tunica propria, bestehend aus einem Geflecht platter, kernhaltiger, verästigter Zellen, dessen Maschen durch eine sehr dünne, continuirlich in die Zellen und ihre Aeste übergehende Membran geschlossen sind.

Das allgemeine Vorkommen einer geschlossenen Membrana propria ist oft, unter Andern von mir selbst für die Gld. submaxillaris des Ka-

---

1 ANTON HEIDENHAIN, Die acinösen Drüsen der Schleimhäute, insbesondere der Nasenschleimhaut. Breslau 1870.

2 VICTOR VON EBNER, Die acinösen Drüsen der Zunge. Graz 1873; V. PODWISOTZKI, Anatomische Untersuchungen der Zungendrüsen des Menschen und der Säugethiere. Dorpat 1878.

3 PUKY AKOS, Sitzungsber. d. Wiener Acad., mathem.-naturwiss. Classe. L. Sitzung vom 3. Juni 1869.

ninchens, mit Unrecht bezweifelt worden. Dass dieselbe als wesentliche Elemente sternförmige Zellen enthält, wie sie aus der Parotis der Katze Krause[1] isolirt und Kölliker[2] als der Umhüllung der Acini angehörig



Fig. 1. Isolirte Korbzellen der Membr. propria. Drüsen der Gaumenschleimhaut des Kaninchens. (Nach Lavdovsky.)



Fig. 2. Aus Korbzellen zusammengesetzte Membr. propria. Orbitalis eines neugebornen Hundes. (Nach Lavdovsky.)

beschrieben und abgebildet hat, ist von mir[3] für die Submaxillaris von Hund und Katze angegeben worden. Wenig später hat Boll diese Zellen aus der Submaxillaris des Kaninchens[4] und des Hundes[5] theils isolirt, theils in ihrem Zusammenhange dargestellt, darauf Ebner[6] von den Schleimdrüsen der Zunge und Lavdovsky[7] von der Orbitaldrüse des Hundes und den Gaumendrüsen. Dass also jene Zellen Constituentien der Acinuswand und nicht, wie früherhin Pflüger annahm, multipolare Ganglienzellen sind, ist nach allgemeiner Uebereinstimmung aller neueren Untersucher zweifellos. Uneinig sind jene Beobachter nur darüber, ob dieselben eine durchbrochene Hülle (Boll, Lavdovsky) darstellen, oder ob die Maschen durch eine Membran geschlossen sind, in welcher die Zellkörper nebst ihren Fortsätzen wie die Zehen in der Schwimmhaut liegen (Boll in einer spätern Arbeit[8], Ebner) oder ob endlich die Zellen an der Innenseite der geschlossenen Membran befindlich sind (Krause, Afannasiew[9]), zwischen ihr und den secernirenden Zellen der Acini. So schwierig der letztere Punct zu entscheiden ist, so leicht die Frage, ob die Acinuswand eine continuirliche oder durchbrochene. Darüber geben, wie Pflüger[10] mit vollem Recht bemerkt, microscopische Diffu-

---

1 W. Krause, Ztschr. f. rat. Med. XXIII. 3. S. 51. Taf. VI. Fig. VIII. 1865.
2 Kölliker, Gewebelehre. 5. Aufl. S. 357. Fig. 240. Leipzig 1867.
3 R. Heidenhain, Studien des physiol. Instituts zu Breslau IV. S. 22. 1868.
4 Boll, Arch. f. microscop. Anat. IV. 1868. Taf. XI. Fig. 11.
5 Ebendaselbst V. S. 334. 1869. Taf. XX. Fig. 3.
6 v. Ebner, Ueber die acinösen Drüsen der Zunge S. 23 u. 24. Taf. I. Fig. 15. Graz 1873.
7 Lavdovsky, Arch. f. microscop. Anat. XIII. 1877. Taf. XXIII. Fig. 5, A u. B, Fig. 6.
8 Boll, Beiträge zur microscopischen Anatomie der Drüsen S. 14. Berlin 1869.
9 W. Krause, Arch. f. Anat. u. Physiol. S. 9 u. f. 1870. — B. Afannasiew, Arch. f. microscop. Anat. XV. S. 200 u. f. 1878.
10 E. Pflüger, Die Endigungen der Absonderungsnerven in den Speicheldrüsen S. 14. Bonn 1869.

sions-Versuche bündigsten Aufschluss. Denn wenn man frische Durchschnitte z. B. der Gld. submaxillaris mit destillirtem Wasser oder noch besser zuerst mit Säuren und dann mit Wasser behandelt, diffundirt die Flüssigkeit oft in die Alveolen in solcher Menge hinein, dass die Membrana propria von dem Epithel als grosse gedehnte Blase abgehoben wird. Eine zur Herbeiführung dieser Erscheinung ausreichende Spannung würde die Flüssigkeit im Innern des Acinus nicht erreichen können, wenn die Membrana propria von grossen Oeffnungen durchbohrt wäre.

2. *Secernirende Zellen.*

Der Innenfläche der Membrana propria sitzen die secernirenden Zellen auf, welche in den verschiedenen Arten der hierher gehörigen Drüsen von specifisch verschiedenem Charakter sind. Bei ihrer Beschreibung denke ich zunächst an den Ruhezustand der Absonderungsorgane, wie man ihn längere Zeit nach der letzten Nahrungsaufnahme findet.

A) Eiweissdrüsen.

Im frischen Zustande ohne allen Zusatz oder in humor aqueus untersucht, erscheinen ihre Zellen so sehr von dunkeln Körnchen und bläschenartigen Bildungen durchsetzt, dass ihre Grenzen nicht wahrgenommen werden können. Sie treten erst hervor, wenn bei Zusatz von Wasser, sehr verdünnter Chromsäure oder Essigsäure, verdünnter Lösung von doppelt chromsaurem Kali u. s. f. der grösste Theil der Körnchen gelöst ist; in den heller gewordenen Zellen erscheint ein rundlicher oder ovaler Kern. Deutlichere Bilder gewährt Alcoholerhärtung und nachfolgende Picrocarminfärbung. An solchen in Glycerin aufgehellten Präparaten setzen sich die Zellen mit zarten (Parotis) oder dunkleren (Submaxillaris des Kaninchens) Grenzen gegen einander ab. Sie besitzen rundliche oder polygonale Form, lassen in einer hellen ungefärbten Grundsubstanz eine mässige Menge dunkler Körnchen und einen unregelmässig zackigen (Parotis des Kaninchens) oder rundlich-eckigen (Parotis des Hundes), rothgefärbten Kern sehen. Bei starken Vergrösserungen gewinnt man an mit Hämatoxylin gefärbten Präparaten den Eindruck, als lägen die Körnchen in einem die helle Grundsubstanz durchsetzenden feinen Fadennetze, wie es Klein[1] neuerdings für zahlreiche Drüsenzellen allerdings sehr schematisch abgebildet hat. Isolationspräparate der Zellen aus Kali bichromicum oder neutralem chromsaurem Ammoniak lassen

1 Klein, Quarterly journal of microscopical science. New. Ser. XIX. p. 126 u. f. 1879.

eine besondere Membran an ihnen vermissen. Mikrochemische Reactionen weisen einen sehr hohen Albuminatgehalt nach. Behandelt man die frischen, durch wenig Wasser aufgehellten Zellen mit sehr verdünnten (0,02 %) anorganischen Säuren, so tritt starke Trübung ein, noch stärkere bei Zusatz concentrirter Mineralsäuren, während concentrirte Essigsäure beträchtliche Quellung und Aufhellung des Zellkörpers hervorruft.



Fig. 3. Parotis des Kaninchens. Die Zellen der Acini im Ruhezustande.

B) Schleim bereitende Drüsen.

Die Zellen ihrer Alveolen sind nicht überall gleich. Zur genaueren Erforschung bedarf es auch hier neben der Untersuchung der frischen Drüsen, welche des dunkelkörnigen Inhaltes der Zellen wegen nur wenig Aufschluss giebt, der Alcoholerhärtung und Carminfärbung.

Im einfachsten Falle (Boll [1], Unterkieferdrüse des Meerschweinchens in ihrem Schleim bereitenden Theile; Ebner [2], Schleimdrüsen der Zunge; Lavdovsky [3], Gaumendrüsen des Kaninchens; Drüsen des Oesophagus) liegen der Membrana propria überall grosse, helle, nur sehr spärlich von matten körnigen Bildungen durchsetzte Zellen an, welche an ihrer jener Membran zugekehrten Seite einen abgeplatteten, rothtingirten Kern tragen. Die platte Gestalt des letzteren ist durch die Alcoholbehandlung erzeugt; in den frischen, durch eine Spur Wasser aufgehellten Zellen erscheint er rundlich oder oval.

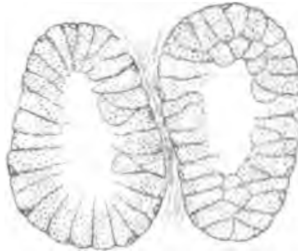


Fig. 4. Zwei Acini einer einfachen Schleimdrüse aus der Speiseröhre.

Ob alle microscopischen Schleimdrüsen der Schleimhäute so einfach gebaut sind, muss dahingestellt bleiben; wenigstens habe ich an den

1 Boll, Arch. f. microscop. Anat. V. S. 347. 1869.
2 v. Ebner, Acinöse Drüsen der Zunge S. 36. Graz 1873.
3 Lavdosky, Arch. f. microscop. Anat. XIII. S. 335. 1877.

Lippendrüsen Bildungen angetroffen, welche den gleich zu beschreibenden „Halbmonden“ entsprechen; ebenso BERMANN[1] an Schleimdrüsen der Zunge des Menschen, HEBOLD[2] an den Zungendrüsen des Kaninchens im gereizten Zustande. Ich komme hierauf später zurück.

In andern Fällen wird der Bau der Acini dadurch verwickelter, dass sich neben Zellen der eben beschriebenen Art noch zellige Gebilde von völlig verschiedenem Typus vorfinden, welche sich vor jenen ersteren durch stark körniges Aussehen, die runde Form ihres Kernes, ihre leichte Färbbarkeit und hohen Albuminatgehalt aus zeichnen. Ihre Zahl wechselt in verschiedenen Drüsen innerhalb weiter Grenzen. Am geringsten ist sie in der Gld. submaxillaris und Gld. orbitalis des Hundes. Sie bilden hier Gruppen von annähernd halbmondförmiger Gestalt (Halbmonde, Lunulae Giannuzzi), zwischen der Mbr. propria und den den Zellen der ersteren Art gelegen, welche den centralen Theil des Acinus einnehmen. In andern Drüsen (Submaxillaris der Katze) entwickeln sich jene Randzellencomplexe stärker, so dass sie nicht selten den grössern Theil des Acinus umgreifen (z. B. Submaxillaris der Katze). Endlich giebt es auch Drüsen, in denen diese protoplasmareichen Zellen vor den hellen Schleimzellen in einer grossen Zahl der Alveolen vorwiegen, ja selbst einzelne allein aus-

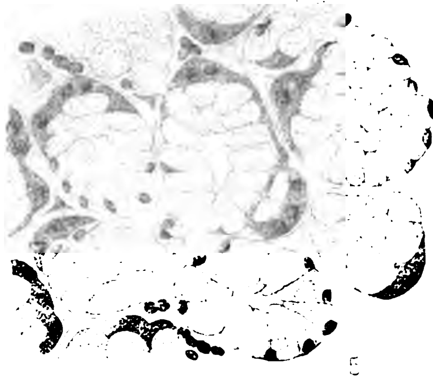


Fig. 5. Orbitaldrüse des Hundes. Acini mit Randzellen (Lunulae Giannuzzi). Nach LAVDOVSKY.

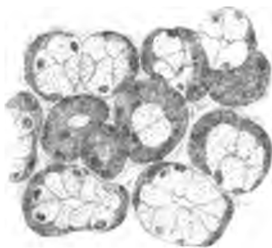


Fig. 6. Submaxillaris der Katze. Randzellen stärker ausgebildet, mitunter den grössten Theil des Acinus ausfüllend.

1 J. BERMANN, Ueber die Zusammensetzung der Gld. submaxillaris aus verschiedenen Drüsenformen. Würzburg 1878.

2 HEBOLD, Ein Beitrag von der Secretion und Regeneration der Schleimzellen S. 16. Bonn 1879.

füllen (Gld. sublingualis). Beiderlei Zellen erfordern ihres eigenthümlichen physiologischen Verhaltens wegen eine eingehende Schilderung.

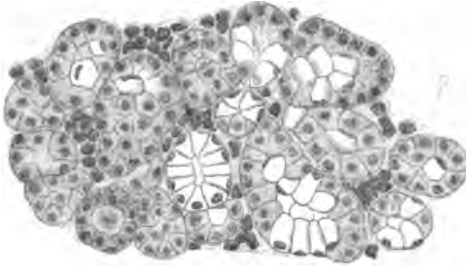


Fig. 7. Gld. sublingualis. Hund.

Die hellen Zellen (Schleimzellen), durch verdünnte Chromsäure, doppeltchromsaures Kali, neutrales chromsaures Ammoniak, Jodserum u. s. f. isolirt, haben eine unregelmässig birn-, keulen- oder trichterförmige Gestalt. Sie besitzen zweifellos eine selbstständige Membran und einen stark lichtbrechenden, in Carmin färbbaren Fortsatz, meist in der Gegend des Kernes aus der Zelle entspringend. Innerhalb des Acinus liegen die Zellen der Art, dass die Ausläufer sich der Länge nach an die Mbr. propria anschmiegen. Kommen die Fortsätze benachbarter Zellen dabei nahe an einander zu liegen, so entstehen dicht unter der Mbr. propria breite, ins Auge fallende rothe Streifen, welche bei flüchtiger Betrachtung zu Verwechslungen mit Randzellencomplexen Veranlassung geben können. Der Kern ist von einer Spur Protoplasmas umgeben, das sich (Lavdovsky) durch die Zelle in Gestalt eines äusserst feinen, spinnwebenartigen Fadennetzes mit grossen Maschen fortzusetzen scheint, eine von Klein[1] neuerdings besonders betonte Structur. Der letztere Forscher beschreibt in der inneren Hälfte jeder Zelle longitudinale Fibrillen, welche in der äusseren in ein gleichförmiges Netzwerk übergehen sollen. In so scharfer Ausprägung habe ich auch bei den besten Vergrösserungen (Hartn. XV. Oc. 3; Zeiss F oder J mit Abbe'schem Condensor) das Fasernetz nicht sehen können. Die Zwischenräume der zarten Fäden sind vollständig von einer hellen Masse ausgefüllt, in welcher matte

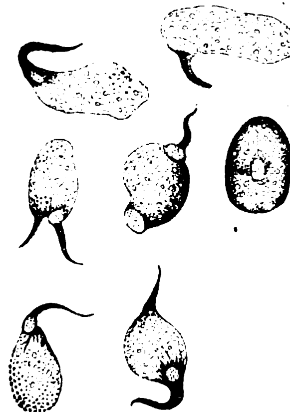


Fig. 8. Isolirte Schleimzellen (chromsaures Ammoniak) aus der Orbitaldrüse. Nach Lavdovsky.

1 Klein, Quarterly journal microscop. science. N. S. XIX. p. 141. 1879.

Körnchen zerstreut liegen. Microchemische Reactionen ergeben, dass diese helle Masse, welche den bei Weitem grössten Theil der Zelle einnimmt, sich wie Mucin verhält: die charakteristischen Kennzeichen sind Fällbarkeit durch Essigsäure in jeder Concentration, durch Mineralsäuren dagegen nur in sehr verdünntem, nicht in concentrirtem Zustande, Leichtlöslichkeit in Alkalien selbst bei hoher Verdünnung. Für die Beimengung nur sehr geringer Albuminatmengen spricht das fast völlige Hellbleiben der Zellen bei Einwirkung von concentrirten Mineralsäuren und von salpetersaurem Silberoxyd. Die chemische Constitution dieser Zellen ist also durchaus verschieden von dem chemischen Bau der Zellen der Eiweissdrüsen.

Die früherhin ganz übersehenen Randzellen erregten zuerst die Aufmerksamkeit Giannuzzi's [1], welcher in der Gld. submaxillaris des Hundes die meist halbmondförmigen Aggregate derselben als eine körnige, hier und da Kerne enthaltende Masse beschrieb, deren Zusammensetzung aus Zellen ihm jedoch entging. Später wies ich [2] diese Zusammensetzung des Halbmondes aus kleinen, albuminatreichen Zellen nach, deren Substanz nach Klein aus einem sehr dichten, für mich unsichtbaren Netzwerke bestehen soll, und zeigte, dass die Randzellencomplexe in manchen andern Drüsen viel entwickelter sind, als in der Unterkieferdrüse des Hundes. Zu ihrer Sichtbarmachung dient Färbung feiner Alcoholschnitte durch Carmin, Hämatoxylin, Goldchlorid und Schwefelammonium (Lavdovsky), Bismarkbraun, Eosin. Der hohe Eiweissgehalt jener Zellen wird ausserdem durch ihre starke Trübung beim Kochen, bei Behandlung mit concentrirten Mineralsäuren, durch ihre starke Schwärzung bei Behandlung mit salpetersaurem Silberoxyd nachgewiesen. Zur Isolation dient Jodserum, Holzessig, neutrales chromsaures Ammoniak u. s. f. In denjenigen Drüsen, in welchen die besprochenen Zellen nur halbmondförmige Randcomplexe bilden, ist schon im Ruhezustande ein sehr verschiedner Entwicklungsgrad der Halbmonde zu bemerken. Bald besitzen sie (in der Orbitalis und Submaxillaris des Hundes) geringen Umfang und nur einen Kern (Keim-Lunula Lavdovsky), bald deren zwei bis drei, ohne dass sich jedoch mit Entschiedenheit die Zusammensetzung aus mehreren einzelnen Zellen nachweisen liesse, endlich treten mit den mehrfachen Kernen deutlich unterscheidbare Zellgrenzen auf, was in den stärker entwickelten Halbmonden der Katzen-Submaxillaris die Regel bildet. — Nicht selten entsendet der Randzellen-Complex kegelförmige protoplasmatische Verlängerungen in das Innere des Acinus zwischen die Schleimzellen, von welchen feine fadenartige, mitunter sich verzweigende Fortsätze ausgehen. Wo, was nicht selten der Fall, zwei Halbmonde in demselben Acinus sich befinden, können die von ihnen ausgehenden Protoplasmafäden anastomosiren und ein weitmaschiges Netz bilden.



Fig. 9. Isolirte Randzellencomplexe. Nach Lavdovsky.

1 Giannuzzi, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Sitzung vom 27. Nov. 1867.
2 R. Heidenhain, Studien des physiol. Instituts zu Breslau IV. S. 17. 1868.

Die obige Beschreibung bezieht sich auf den Ruhezustand der Drüsen, d. h. auf denjenigen Zustand, in welchem sie sich befinden, wenn keine besondern Secretionsreize auf dieselben eingewirkt haben. Im strengen Sinne wird wohl kaum je eine Speicheldrüse sich längere Zeit hindurch ganz unthätig verhalten; wird doch die Mundhöhle durch Drüsensecrete fortwährend befeuchtet. In dieser freilich nur sehr geringgradigen, spontanen Thätigkeit liegt wohl der Grund, dass das Bild vereinzelter Acini von der eben gegebenen Schilderung mehr oder weniger abweicht und sich dem ganz veränderten annähert, welches die Drüse bei anhaltender Thätigkeit in der Mehrzahl ihrer Alveolen zeigt (s. unten).

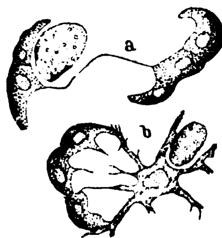


Fig. 10. Randzellencomplexe mit Protoplasmafortsätzen. Bei *b* scheinbarer Zusammenhang derselben mit einer Korbzelle. Nach Lavdovsky.

3. *Intraalveolares Netz. Secretionscapillaren.*

Einige Beobachter haben die Beschreibung der Acini noch durch gewisse Zuthaten ergänzt, welche nicht unbesprochen bleiben dürfen.

Zuerst war es Boll[1], der da angab, dass von den Korbzellen der Membrana propria Ausläufer und Bälkchen in das Innere der Alveolen eindringen, sich dort verästeln, unter einander anastomosiren und in ihren Maschen die Zellen einschliessen, — Angaben, welche er selbst in einer spätern Arbeit[2] wesentlich beschränkte. Eine sehr weite Ausdehnung für jenes Netz nimmt dagegen Ebner in Anspruch[3]: die Fasern desselben sollen nur rippenartige Verdickungen in membranösen Scheidewänden darstellen, welche die einzelnen, seiner Ansicht nach membranlosen Zellen von einander trennen. Die in der Kerngegend von den Schleimzellen abgehenden Fortsätze seien nur Fasern des intraalveolaren Netzes, welche einerseits den Zellen äusserlich anhaften, andrerseits in Verbindung mit den ästigen Zellen der Membrana propria stehen.

Alle diese Angaben beruhen auf unrichtigen Deutungen. Schon Asp vermisste das intraalveolare Netz.[4] Lavdovsky zeigte, dass in den Schleimzellen ausser dem weitmaschigen Netze der von den Halbmonden ausgehenden Protoplasmafortsätze nur eine geringe Menge gerinnbarer Zwischensubstanz vorkomme. Aehnlich erklärte Bermann[5] das intraalveolare Netz für ein Gerinnungsproduct, — Auffassungen, denen ich mich durchaus anschliessen muss. Die Täuschung ist namentlich da leicht möglich, wo, wie in der Submaxillaris des Kaninchens, die Zwischensubstanz zwischen den einzelnen Zellen breitere Streifen bildet.

1 Boll, Arch. f. microscop. Anat. V. S. 334. 1869.

2 Boll, Beiträge zur microscopischen Anatomie der Drüsen. Diss. Berlin 1869.

3 Ebner, Arch. f. microscop. Anat. VIII. S. 498. 1872; Die acinösen Drüsen der Zunge S. 27. Graz 1873.

4 Asp, Bidrag till spottkörtlarness microscopica anatomia. Schwalbe's Jahresbericht für 1873. S. 198.

5 J. Bermann, Ueber die Zusammensetzung der Submaxillaris S. 32. Würzburg 1878.

Ebenso muss ich mich gegen die Existenz besondrer „Speichelcapillaren" zwischen den Drüsenzellen erklären, d. h. feiner präformirter Röhrchen, welche, ein die secernirenden Zellen umspinnendes Netz bildend, die ersten Wege des Secretes darstellen sollen, die Flüssigkeit in das Lumen der Acini abführend. Solche Secretionsröhrchen wurden zuerst von PFLÜGER[1] nach Untersuchungen EWALD's erwähnt und von dem Letzteren[2] genauer beschrieben. Trotz der Inschutznahme der Röhrchen durch BOLL[3] sind dieselben nur künstlich durch den Injectionsdruck gebahnte Wege. Schon EWALD bemerkt, dass das Bild der langgestreckt zwischen den Zellen sich hinziehenden Injectionsmasse bei den verschiedensten Schnittrichtungen dasselbe bleibt, woraus folgt, dass es sich nicht um Canäle handeln kann, die bei bestimmten Schnittrichtungen doch ein drehrundes Lumen zeigen müssten. BOLL will allerdings hier und da ein solches gefunden haben; EBNER[4] sah bald spaltförmige, bald canalartige Räume von der Injectionsmasse erfüllt. Den Beweis, dass es sich hier nur um künstliche Bahnen handelt, geben Versuche, die ich so anstellte, dass ich Drüsen bei zugebundenem Ausführungsgange so lange secerniren liess, bis sie durch das Secret stark ausgedehnt und aufgeschwollen waren. Natürliche Secretionswege zwischen den Zellen müssten unter so hohem Drucke stark erweitert sein und sich leichter durch Injection füllen lassen. Erweitert findet man aber nur sehr stark das Lumen der Acini, die Zellen mehr oder weniger stark an die Wand gepresst; die künstliche Injection mit Berlinerblau ist nicht leichter als im Normalzustande und giebt nur dieselben wechselvollen Trugbilder.



Fig. 11. Submaxillaris des Menschen. Gemischte Drüsenform.

Es ist schon oben im Texte der gemischten Drüsenformen gedacht worden, in denen Alveolen von dem Charakter der Eiweiss- und solche von dem Charakter der Schleimdrüsen neben einander vorkommen [Submaxillaris des Menschen, des Meerschweinchens (BOLL), der Maus (BERMANN)]. Im physiologischen Interesse will ich nicht unerwähnt lassen, dass das Parotidensecret des

1 E. PFLÜGER, Arch. f. microscop. Anat. V. S. 203. 1869.
2 A. EWALD, Beiträge zur Histologie und Physiologie der Speicheldrüse des Hundes. Diss. Berlin 1870.
3 BOLL, Beiträge zur microscop. Anat. der acinösen Drüsen S. 25. Berlin 1879.
4 EBNER, Arch. f. microscop. Anat. VIII. S. 498. 1872.

Hundes ab und zu mucinhaltig gefunden wird. Cl. Bernard hat darauf aufmerksam gemacht, dass mitunter in den vordern Theilen des Parotidenganges kleine Schleimdrüschen einmünden. Ich habe aber in solchen Fällen auch mitten in der Parotis Alveolen mit Schleimzellen gefunden. Häufig scheint dies Vorkommen nicht zu sein und meistens ist das Secret der Ohrspeicheldrüse auch vollkommen schleimfrei.

An der Submaxillaris der Fleischfresser (Hund, Fuchs, Katze) will Bermann [1] in der Gegend ihres obern innern Randes einen besondern Drüsentheil gefunden haben, der, von ihm als schlauchförmig zusammengesetzte Drüse bezeichnet, von dem Typus des grössern Theils der Drüse durchaus abweiche. Was Bermann beschreibt, ist Nichts als — die Gld. sublingualis! [2] Die Injection der Gänge der Submaxillaris und Sublingualis sowie die Vergleichung der Bilder, welche Bermann von seinem „zusammengesetzt schlauchförmigen Theile“ der Unterkieferdrüse liefert, mit Präparaten der Gld. sublingualis lassen hierüber nicht den mindesten Zweifel. Präparate, welche Bermann mir zuzusenden die Freundlichkeit hatte, stimmen vollständig mit denen überein, die Hr. Beyer in meinem Institute anfertigte. Merkwürdiger Weise hat Bermann an seinen eignen Schnitten die auch in der ruhenden Sublingualis vorkommenden Schleimzellen übersehen; seine Fig. 11 entspricht nicht ganz seinen Präparaten. Näheres s. in der unten citirten Dissertation von Beyer.

Schliesslich sei der Vollständigkeit wegen noch bemerkt, dass es Schleimdrüsen giebt (Submaxillaris des Schaafes), deren Zellen viel trüber an Alcohol-Präparaten aussehen, als es der obigen Schilderung entspricht. Die stärkere Trübung rührt von Eiweiss-Einlagerungen her. Dem entsprechend ist das Secret dieser Drüsen auch stark eiweisshaltig.[3] Durch stärkere Trübung (Albuminatreichthum) zeichnen sich auch die Zellen der Submaxillaris bei neugebornen Hunden aus.

III. Die Ausführungsgänge.

Der Bau der das Secret ableitenden Wege ist in den verschiedenen Drüsen veränderlich, ohne dass sich eine durchgreifende Regel auffinden liesse.

Die Acini stehen zunächst in Zusammenhang mit Gängen feinsten Calibers (Schaltstücke), deren Epithel zwei Hauptformen zeigt. In den einen Drüsen (Parotis) besteht dasselbe aus langgestreckten spindelförmigen Zellen, welche sich so weit in den Acinus vorschieben, dass sie bis in das Lumen desselben hineinragen, von den secernirenden Zellen wie der Stiel vom Apfel (Boll, Ebner) umfasst; — in andern aus kleinen kubischen Zellen, die an der Grenze des

---

1 J. Bermann, Ueber die Zusammensetzung der Gld. submaxillaris aus verschiednen Drüsenformen. Würzburg 1878.

2 Gotthard Beyer, Die Glandula sublingualis. Diss. Breslau 1879.

3 R. Heidenhain, Studien des physiol. Instituts zu Breslau IV. S. 20 u. 27.

Acinus plötzlich durch die viel grösseren Elemente des letzteren ersetzt werden (Submaxillaris Hund, Kaninchen).[1]

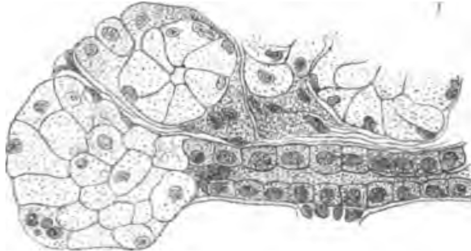


Fig. 12. Schaltstücke. (Nach Ebner.)

Die Schaltstücke entspringen aus weiteren Gängen (Speichelröhren, Pflüger), deren Epithel wiederum keine constante Bildung zeigt. Sehr häufig, wie Henle[2] und Pflüger[3] bemerkt, zeigen die Zellen dieses Epithels an ihrem hintern, der Wandung des Ganges zugekehrten Ende eine feine, bis ungefähr in die Gegend des Kernes reichende Streifung, die Pflüger von dem Eintritte zahlloser Nervenfasern in die Epithelzellen ableitet. Später habe ich in meinen Untersuchungen über den Bau der Nieren die weite Verbreitung derartiger Epithelien nachgewiesen und gezeigt, dass in jeder Zelle um



Fig. 13. Gänge mit Stäbchenepithel.

den Kern herum ein Theil des ursprünglichen Zellprotoplasmas unverändert bleibt, dagegen in dem dem Lumen abgewandten Theile der Zelle eine Differenzirung der Art stattfindet, dass in ihm schmale, isolirbare, stäbchenartige Gebilde entstehen, welche durch eine ge-

1 Ebner, Arch. f. microscop. Anat. VIII. S. 498. 1872.
2 Henle, Eingeweidelehre. 2. Aufl. S. 30. Braunschweig 1873.
3 Pflüger, Die Endigungen der Absonderungsnerven in den Speicheldrüsen S. 35. Bonn 1866.

ringe Menge Zwischensubstanz (unverändertes Protoplasma) mit einander verbunden sind. Die Zwischensubstanz geht ohne bestimmte Grenze in den den Kern umgebenden Protoplasmatheil über. Der dem Lumen des Ganges zugewandte Theil der Zelle ist homogen und gegen die Lichtung scharf abgesetzt. Nach KLEIN[1] sollen die Stäbchen nur die longitudinalen Fasern eines sehr feinen Netzwerkes sein, das in Zusammenhang mit einem intranucleären Netze stehe.

Diese Stäbchenepithelien nun finden sich in vielen, aber nicht in allen der besprochenen Drüsen als Bekleidung der Gänge mittleren Calibers. In der Submaxillardrüse überall, in der Parotis meistens stark, beim Kaninchen aber z. B. sehr schwach entwickelt, fehlen sie in der Sublingualis bald ganz (Katze), bald sind sie nur schwach angedeutet (Hund). In den acinösen Drüsen der Schleimhäute sind sie noch nirgends aufgefunden worden. Der Uebergang in die Schaltstücke ist ein ziemlich plötzlicher und gestaltet sich der Art, dass an Stelle des hohen Stäbchenepithels unter starker Verschmälerung des Lumens spindelförmiges oder kubisches Epithel tritt.

Die grössten Ausführungsgänge sind mit einfachem Cylinderepithel bekleidet.

In den acinösen Drüsen der Schleimhäute gestalten sich die Ausführungsgänge einfacher. In die Anfänge derselben stülpt sich zunächst das Epithel der Schleimhaut, welcher die betreffenden Drüsen angehören, auf der Zunge also z. B. das geschichtete Pflasterepithel. Nach der Tiefe nimmt die Zahl der Schichten schnell ab, so dass bald nur eine einfache Lage cylindrischer Zellen übrig bleibt, an deren Stelle in den secernirenden Räumen plötzlich das specifische Drüsenepithel tritt.

An dem Uebergange der feinsten Ausführungsgänge (EBNER's Schaltstücke) in die Alveolen beschreibt NUSSBAUM in der Submaxillaris[2] des Kaninchens besondre Zellen, die sich nach Osmiumsäure-Behandlung tiefer schwärzen, als die Zellen der Alveolen und der Schaltstücke selbst. Am besten tritt die Reaction bei nüchternen Thieren ein, die kurze Zeit bei künstlicher Reizung secernirt haben. NUSSBAUM legt dieser Reaction eine besondre physiologische Bedeutung bei, indem er dieselbe auf einen Gehalt jener Zellen an diastatischem Ferment bezieht; denn er hat gefunden, dass Fermentlösungen durch Osmiumsäure schwarz werden. Nach Behandlung der Drüsen mit Wasser oder Glycerin oder nach längerer Absonderung fehle das Ferment und mit ihm die Schwärzung. — In diesen Angaben sind mehrere Irrthümer enthalten. Das rein aufgefangene Secret der Submaxillaris, welches NUSSBAUM niemals untersucht hat, enthält

1 E. KLEIN, Quarterly journal of microscop. science XIX. p. 143. N. S. 1879.
2 MORITZ NUSSBAUM, Die Fermentbildung in den Drüsen. Habilitationsschrift. Bonn 1878.

kein diastatisches Ferment, ebensowenig die Substanz der Drüse.[1] Die Uebergangszellen der Gänge in die Alveolen färben sich durch Osmiumsäure zwar schwärzer als die Zellen der letzteren, aber nicht schwärzer als die Zellen der Gänge selbst (LANGLEY). Die Submaxillaris des Igels zeigt sehr schöne sich schwärzende Uebergangszellen, ohne eine Spur von Ferment zu enthalten. Die Acinus-Zellen der Kaninchenparotis werden in Osmiumsäure nicht schwärzer als die der Submaxillaris, obschon jene überaus fermentreich, diese vollständig fermentfrei sind. Die Drüsenzellen der Pylorusdrüsen des Magens erfahren keine Schwärzung, obschon sie sowohl selbst wie ihr Secret Pepsin und Labferment enthalten. Es besteht also zwischen der Reaction zelliger Gebilde auf Ueberosmiumsäure und ihrem Fermentgehalte kein constanter Zusammenhang.

Wenn NUSSBAUM diastatisches Ferment findet, wo andere Forscher dasselbe vermissen, so beruht diese Differenz auf einer fehlerhaften Methode des Nachweises des Fermentes. Alle eiweisshaltigen Gewebe des Körpers bilden bei stunden- oder gar tagelanger Digestion mit Stärkekleister Zucker[2], weil in der Wärme durch Zersetzungsprocesse der Gewebsbestandtheile Ferment entsteht. Die specifische Function, diastatisches Ferment zu erzeugen, darf man einer Drüse nur dann zuschreiben, wenn ihr Secret oder ihr Gewebe innerhalb weniger Minuten Zucker producirt. So thut es das Secret resp. Gewebe der Parotis des Kaninchens, nicht aber das der Submaxillaris.

Den Stäbchenzellen der Speichelröhren schreibt PFLÜGER[3] eine besondre Bedeutung für die Bildung neuer Alveolen zu. Die Stäbchen erscheinen nach ihm für gewöhnlich als unmessbar feine, mit Knötchen besetzte Fibrillen. Man findet aber Uebergänge bis zu 0,001 Mm. dicken Fasern, deren Ende sich häufig mehrfach spaltet. An diesen Fasern erweitert sich ihr freies Ende knopfartig, in ihm entwickelt sich ein Kern. Die Kernbildung schreitet von dem freien Ende der Faser nach der Zelle hin fort, so dass oft eine grössere Anzahl von Kernen hinter einander in der Faser entsteht. Indem die Kerne sich allmälig mit mehr Protoplasma umgeben, entstehen Speichelzellen, welche unter der Mbr. propria des Speichelrohrs wuchern, während diese sich verdickt und mehrfach ausstülpt. Gleichzeitig stülpt sich das Bindegewebe in die dicke Masse der Wand ein, um alveolenartige Zellenhaufen gleichsam auszustechen. So sprossen aus den Speichelröhren junge Alveolen hervor. Da nun PFLÜGER (s. später) die Stäbchen der Epithelien für Fortsetzungen der Axencylinder-Fibrillen doppelt contourirter Nervenfasern erklärt, stellen die Drüsenzellen knospenartige Verdickungen von Axencylindern vor.

Die grössern, mit Cylinderepithel bekleideten Ausführungsgänge stehen nach J. BERMANN[4] in manchen Drüsen mit eigenthümlichen, von breiten

---

1 P. GRÜTZNER, Arch. f. d. ges. Physiol. XVI. S. 105. 1878. — LANGLEY, Unters. aus dem physiol. Institut zu Heidelberg I. S. 471. 1878. — SCHULTZE-BALDENIUS, Untersuchungen über die Verbreitungen des diastatischen Fermentes in den Speicheldrüsen. Diss. Breslau 1877.

2 SEEGEN & KRATSCHMER, Arch. f. d. ges. Physiol. XIV. S. 593. 1877.

3 PFLÜGER, Arch. f. microscop. Anat. V. S. 193. 1869; Stricker's Handbuch der Lehre von den Geweben S. 322. Leipzig 1871.

4 J. BERMANN, Ueber die Zusammensetzung der Gld. submaxillaris aus verschiednen Drüsenformen. Würzburg 1878.

und niedrigen Epithelien ausgekleideten Röhren in Zusammenhang, deren Complex er als besondre tubulöse Drüse beschreibt. Am stärksten entwickelt sind diese Bildungen in der Submaxillaris des Kaninchens; bei erwachsenen Thieren liegen sie mitten in der Drüse, bei neugebornen aussen im Hilus. Umgeben ist das Convolut der Gänge von einer dicken Bindegewebskapsel. In ihrem Innern fand er an Alcoholpräparaten solide längsstreifige Cylinder, das geronnene Secret. Aehnliche Convolute von Röhren fand Bermann am äussern Rande der Unterkieferdrüse der Fledermaus, bei Maus und Ratte fehlten sie, bei Hund, Katze und Fuchs sind sie viel weniger entwickelt als beim Kaninchen. Auch bei dem letzteren nimmt das Convolut der Gänge, wie ich sehe, nur einen ganz unverhältnissmässig kleinen Theil der ganzen Drüse ein. Eine secretorische Bedeutung dürften sie kaum besitzen. Der geronnene Inhalt kann sehr wohl aus dem Ausführungsgange der Drüse zurückgestautes und eingedicktes Secret sein. In jedem Falle ist Bermann auf falschem Wege, wenn er in den Gängen Schleim bildende Organe sieht; denn das Secret der Kaninchen-Submaxillaris enthält keine Spur von Mucin. Wahrscheinlich handelt es sich um Vasa aberrantia des Ausführungsganges, d. h. um Ausstülpungen, ursprünglich zur Bildung von Alveolen bestimmt, die aber in ihrer Entwicklung zurückgeblieben sind. Doch wird hierüber nur embryologische Untersuchung entscheiden können.

IV. Bindegewebe, Blutgefässe, Lymphwege, Nerven.

Das interacinöse und interlobuläre Bindegewebe bietet in den uns beschäftigenden Drüsen ebenso wenig Besonderheiten, wie die Blutgefässe, welche mit zierlichem Capillarnetze die Acini umspinnen. Physiologisch wichtig ist das räumliche Verhältniss der Capillaren zur Alveolenwandung. Sie sind derselben nicht unmittelbar angelagert. Die Acini werden zunächst von Lymphräumen umgeben (Giannuzzi [1]), deren Füllungsgrad den Grad der Entfernung oder Annäherung der Capillaren von oder zu der Acinuswand bestimmt. Bei Drüsenödem, welches unter später zu besprechenden Bedingungen sehr leicht entsteht, füllen sich alle Lymphspalten prall mit Flüssigkeit an. Die interacinösen Lymphspalten münden in grössere Spalträume zwischen den Drüsenläppchen, welche mit circumvasculären Lymphwegen, die grösseren Arterien und Venen umgebend, in Verbindung stehen, die schliesslich in die Lymphgefässe des Hilus überführen. In dem Bindegewebe zwischen den Acinis findet man, in den einen Drüsen sparsam, in den andern (z. B. meist, doch nicht ausnahmslos, in der Sublingualis des Hundes) sehr reichlich zellige Gebilde, die theils Lymph-

1 Giannuzzi, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss., mathem.-physik. Classe. Sitzung vom 27. Nov. 1865.

körperchen sind, theils wohl den WALDEYER'schen Plasmazellen angehören.

Die Nerven der Speicheldrüsen wurden nach der Entdeckung ihres Einflusses auf den Absonderungsvorgang Gegenstand eifriger Untersuchung. Nachdem der unmittelbare Zusammenhang der motorischen Nervenfasern mit den Muskelprimitivbündeln erkannt worden war, trat als leitender Gedanke an die Spitze der Verfolgung der intraglandulären Nerven die Vermuthung eines directen Ueberganges der Nervenprimitivfasern in die Acini oder vielmehr die Epithelien derselben.[1] Mehrere Forscher, in erster Reihe PFLÜGER, glauben diesen Zusammenhang mit Sicherheit beobachtet zu haben. So lange aber eine wissenschaftliche Angabe noch von der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fachmänner trotz der eifrigsten Bemühungen zu ihrer Bestätigung angezweifelt wird, darf die Untersuchung noch nicht als abgeschlossen und ihr Resultat nicht als endgültig festgestellt angesehen werden.

Die erste Frucht eingehender Durchforschung der Speicheldrüsennerven war die Entdeckung zahlreicher intraglandulärer Ganglien gleichzeitig durch W. KRAUSE[2] und durch meine Schüler B. REICH und H. SCHLÜTER.[3] Nach den genauen Beschreibungen von KRAUSE und von REICH treten in den Hilus der Drüsen mit dem Ausführungsgange Nervenstämmchen, welche sich ganz vorwiegend aus markhaltigen Fasern zusammensetzen. Sie bilden um den Hauptgang und seine ersten Aeste zwischen den grossen Drüsenläppchen ein Geflecht mit grossen Ganglienhaufen, aus welchem zwischen die kleineren Läppchen schmalere, aber noch markhaltige Fasern eindringen, um ein zweites ganglienhaltiges Geflecht von geringeren Dimensionen zu constituiren. Die aus diesem hervorgehenden Fasern theilen sich wiederholt und gehen schliesslich früher oder später sämmtlich in marklose Fasern über. Soweit stimmen jene drei Beobachter überein; alle drei sahen ferner die blassen Fasern an die Acini herantreten, ohne über ihr definitives Schicksal Sicherheit zu erlangen. SCHLÜTER glaubt, kleine multipolare Ganglienzellen in Verbindung mit den Ausläufern der Speichelzellen gesehen zu haben. REICH vermuthet einen Zusammenhang der blassen Fasern mit den Ausläufern der Speichelzellen, mit dem Bemerken, ihn direct nicht beobachtet zu haben. Dagegen sah er einen unmittelbaren Uebergang der Nervenfasern in Epithelzellen der Ausführungsgänge. KRAUSE verfolgte blasse Fasern bis an die Wand der Acini; kurz vor derselben bemerkte er dichotomische Theilungen. Ausserdem entdeckte KRAUSE in manchen Drüsen die Endigung doppelt-contourirter Nervenfasern in Endkapseln, welche grosse

1 B. REICH, Disquisitiones microscopicae de finibus nervorum in glandulis salivalibus p. 21. Diss. Vratislaviae 1864. — E. PFLÜGER, Die Endigung der Absonderungsnerven in den Speicheldrüsen S. 2. Bonn 1866.

2 KRAUSE, Ztschr. f. rat. Med. (3) XXI. S. 90. 1864, XXIII. S. 46. 1865.

3 B. REICH in der oben citirten Dissertation. — H. SCHLÜTER, Disquisitiones microscopicae et physiologicae de glandulis salivalibus. Diss. Breslau 1865.

Aehnlichkeit mit Vater-Pacini'schen Körperchen haben, — eine Endigungsweise, welche natürlich nicht auf absondernde, sondern auf sensible Nervenfasern zu beziehen ist.

Gegenüber der Dürftigkeit und Unsicherheit der Ergebnisse obiger Untersuchungen trat Pflüger mit neuen Forschungen hervor, welche der Ungewissheit bezüglich der letzten Endigungen mit einem Schlag ein Ende zu machen schienen. Bei der Darstellung seiner Resultate halte ich mich an seine letzte Arbeit, welche einige Angaben der früheren Publicationen fallen lässt.[1] Pflüger unterscheidet folgende Endigungsweisen von Fasern:

1. An die Ausführungsgänge mit Stäbchenepithelien treten markhaltige Fasern. Nach Durchbohrung der Membr. propria verästeln sich ihre Axencylinder in unendlich varicöse Fäserchen und gehen in die gleichbeschaffenen Fäserchen am Aussenende der Epithelien über.

2. An die Alveolen treten markhaltige Fasern, durchbohren die Membr. propria, verlieren dann ihr Mark, lösen sich in unendlich feine Fibrillen auf und sondern sich mit diesen in das Protoplasma.

3. An den Alveolen giebt es noch eine zweite Endigungsweise. Kleine multipolare Zellen stehen einerseits mit Nervenfasern, andrerseits mit Speichelzellen durch ihre Fortsätze in Verbindung.

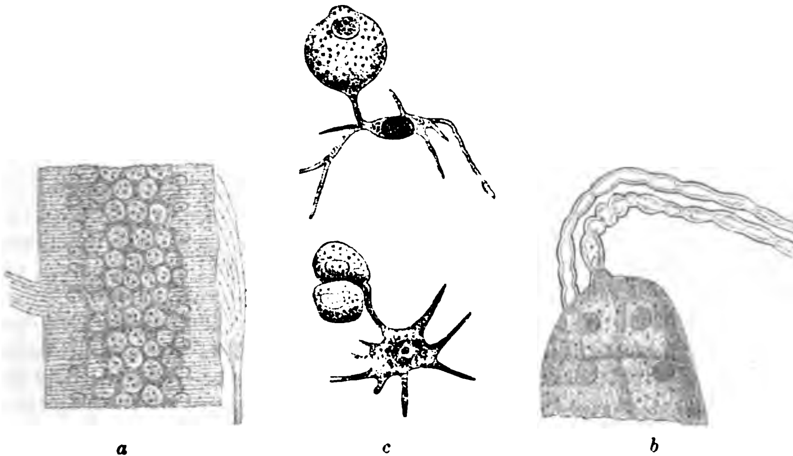


Fig. 14. Endigungen der Nerven in den Speicheldrüsen nach Pflüger. *a*. Endigung in den Speichelröhren. *b*. Uebergang der Nervenfasern in die Secretionszellen der Acini. *c*. Durch Ganglienzellen vermittelte Nervenendigung.

---

1 Pflüger, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1865. No. 57, 1866. Nr. 10, 13, 14; Die Endigung der Absonderungsnerven in den Speicheldrüsen. Bonn 1866; Arch. f. microscop. Anat. V. S. 193. 1869; Stricker's Gewebelehre S. 306. Leipzig 1871.

Keiner der zahlreichen Nachfolger PFLÜGER'S — und es giebt wohl kaum einen Histologen, der nicht seine wichtigen Angaben zu bestätigen das Verlangen gehabt hätte, — ist im Stande gewesen, dessen Bilder wieder zu finden. Meine eigenen Bemühungen, zu den verschiedensten Zeiten immer wieder aufgenommen, sind durchaus fruchtlos geblieben. Nur über zwei Puncte glaube ich ein sicheres Urtheil gewonnen zu haben: erstens können die Fäserchen am Aussenende der Epithelien der Speichelröhren nicht feinste Nervenfasern sein, nach Ausweis ihrer ausserordentlichen Resistenz gegen Reagentien aller Art, welche feinste marklose Nervenfasern unfehlbar zerstören; zweitens sind die angeblichen multipolaren Ganglienzellen Nichts als die verästelten Zellen der Mbr. propria.

Trotz des Misslingens seiner Bestrebungen an den Speicheldrüsen höherer Thiere hat KUPFFER [1] an denen der Blatta orientalis den Eintritt von Nervenfasern in die Drüsenzellen mit Sicherheit feststellen können.

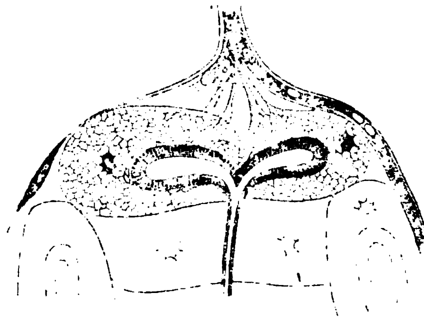


Fig. 15. Nervenendigung in den Speicheldrüsen von Blatta orientalis nach KUPFFER.

Die Membrana propria der Acini wird von den hinzutretenden Nervenstämmchen durchbrochen, indem die Hülle der letzteren sich unmittelbar in jene fortsetzt. Feinste Nervenfasern, aus den Stämmchen hervorgehend, lassen sich in die peripherischen Zellen des Acinus verfolgen. Die letzteren zeigen in einer hellen Grundsubstanz (Paraplasma) ein eigenthümliches Protoplasma-Netz, welches einerseits mit den Nervenfädchen, andrerseits sowohl mit dem zackigen Zellkerne, als einer eigenthümlichen Secretionskapsel in Verbindung steht, die sich in einen feinen, mit dem einer benachbarten Zelle zusammenfliessenden Ausführungsgang (Chitinröhrchen) fortsetzt. Sehr bemerkenswerth ist ferner der Umstand, dass die Drüsen, ähnlich wie bei den Säugern, ihre Nervenfasern aus zwei Quellen beziehen, aus dem Ganglion supraoesophageum und dem Eingeweidenervensystem einerseits, aus der Bauchganglienkette andrerseits. Unterschiede der Endigung der beiden Faserarten liessen sich nicht nachweisen.

1 KUPFFER, Beiträge zur Anatomie und Physiologie, als Festgabe CARL LUDWIG zum 15. Oct. 1874 gewidmet von seinen Schülern. S. LXIV. Leipzig 1875; vgl. Arch. f. microscop. Anat. IX. S. 387. 1873; Schriften des naturwiss. Vereins für Schleswig-Holstein III. S. 240.

ZWEITES CAPITEL.

Allgemeine Bedingungen der Absonderung.

I. Die Absonderungsnerven. Allgemeines über Speichelversuche.

Wahrnehmungen an einem Patienten mit einer Fistel des Ductus Stenonianus führten MITSCHERLICH[1] zu der Annahme, dass Speichelabsonderung nur unter dem Einfluss von Nervenerregung stattfinde. „Die Absonderung stockte, wenn der Patient vollkommene Ruhe beobachtete, den Unterkiefer weder durch Kauen noch durch Sprechen bewegte, keinem Nervenreiz ausgesetzt war, sei es durch Gemüthsbewegung, Ekel oder Verlangen nach dem Genusse einer Speise oder Trankes." Beim Sprechen, Husten war schon geringe Absonderung merklich, stärkere, wenn der Patient willkürlich im Munde aus den andern Drüsen Speichel zusammenzog, die reichlichste beim Essen.

Zwei Jahrzehnte blieben diese Angaben als Fingerzeige für eingehendere Untersuchung unbenutzt. Erst im Jahre 1851 wies C. LUDWIG[2] nach, dass durch die Einwirkung gewisser zu den Speicheldrüsen tretender Nerven in diesen Organen besondere, von den mechanischen Verhältnissen des Blutdruckes unabhängige Kräfte ausgelöst werden, welche die Absonderung herbeiführen. Damit war eine neue Art von Nervenleistungen entdeckt und der Lehre von der Absonderung ein neuer Gesichtspunct eröffnet, mit dessen Verwerthung und Durcharbeitung die Physiologie noch bis heute reichlichst beschäftigt ist.

Wenn ich im Folgenden die Lehre von der Speichelabsonderung mit einer vielleicht hier und da breit erscheinenden Ausführlichkeit behandle, so mag der Leser den Grund darin suchen, dass gerade bezüglich dieses Absonderungsprocesses die Analyse tiefer eingedrungen und die Fragstellung weiter gediehen ist, als bezüglich irgend eines andern. Viele hier gründlicher erörterte Fragen werden bei den späteren Drüsen nur kurzer Andeutung bedürfen.

Die Speicheldrüsen haben im Allgemeinen eine doppelte Quelle für ihre Absonderungsnerven: gewisse Hirnnerven einerseits, Fasern des Halssympathicus andrerseits.

---

1 MITSCHERLICH, Rust's Mag. f. d. ges. Heilk. XXXVIII. S. 491 u. f. Berlin 1832.
2 C. LUDWIG, Ztschr. f. rat. Med. N. F. I. S. 259. 1851. (Aus den Mittheil. d. Züricher naturf. Ges. Nr. 50 abgedruckt.)

1. Die Nerven der Gld. submaxillaris und sublingualis.

Die cerebralen Fasern dieser Drüsen stammen aus den Wurzeln des Nv. facialis. Sie lösen sich von seinem Stamme innerhalb des Fallopi'schen Canales ab, folgen der Bahn der Chorda tympani durch die Paukenhöhle und treten mit ihr jenseits der Glaserspalte für eine kurze Strecke Weges in den Ramus lingualis Trigemini, um ihn bald wieder zu verlassen und in einem feinen Stämmchen, längs der Ausführungsgänge der Drüsen sich rückwärts wendend, an ihren Bestimmungsort zu gelangen.

Die sympathischen Fasern treten oberhalb des ersten Halsganglions mit den Hilusgefässen in die Drüsen ein.

Präparation der Absonderungsnerven. Bei allen Speicheldrüsen-Versuchen ist es, wenn angänglich, gerathen, dem Absonderungsorgane selbst möglichst fern zu bleiben, um Störungen seiner normalen Verhältnisse zu vermeiden. Deshalb ist es zweckmässig, die sympathischen Absonderungsfasern nicht an dem Orte blos zu legen, wo sie sich oberhalb des ersten Ganglions vom Halsstamme ablösen, sondern den Grenzstrang selbst weiter unten am Halse in bekannter Weise zu präpariren.

Die cerebralen Secretionsfasern können an drei Orten zugänglich gemacht werden:

a. Präparation des Ram. lingualis trigemini und des von ihm abgehenden Drüsenzweiges. Hund. Ein Hautschnitt in der Mitte zwischen dem Unterkiefer und der Medianebene parallel zur letzteren geführt, beginnend ungefähr an der Verbindungslinie beider Kieferwinkel, endigend 2 Cm. vor der Kiefersymphyse, legt die den Musc. mylohyoideus bedeckende Fascie blos. Nach ihrer Entfernung werden die quer verlaufenden Bündel jenes Muskels von vorn nach hinten getrennt, bis man auf den ihnen ungefähr parallel ziehenden Ram. lingualis trigemini stösst, der als einziger in dieser Gegend quer verlaufender grösserer Nervenstamm nicht zu verkennen ist. Man drückt ihn mittelst des Zeigefingers der rechten Hand mässig abwärts und löst die ganze Aussenhälfte des Musc. mylohyoideus in einem Zuge von seiner Unterlage ab. Auf diese Weise sichert man sich davor, dass der Nerv und die unter demselben verlaufenden und ihn nahezu rechtwinklig kreuzenden Gänge der Gld. submaxillaris und sublingualis an der untern Fläche des Muskels haften bleiben, ein für die weitere Präparation unbequemes Ereigniss. Darauf Verfolgung des Nerven möglichst weit centralwärts, Umschlingung desselben hoch oben mittelst einer Ligatur, Trennung oberhalb derselben, Präparation des peripherischen Endes bis zu der Stelle, wo er die Gänge trifft. Nicht weit vor dieser Stelle geht aus dem hintern Rande des Stammes der Drüsenzweig hervor, oft aus mehreren feinen Wurzeln sich zusammensetzend. Nach einem mit blossen Augen sichtbaren Ganglion submaxillare sucht man vergeblich; doch sind stets microscopische Ganglienzellen-Anhäufungen längs des Stämmchens vorhanden. Die ganz unblutige Operation ist in wenigen Minuten vollendet.

Von den beiden, den Zungenast kreuzenden Gängen gehört der grössere innere der Gld. submaxillaris, der dünnere äussere der Gld. sublingualis an, beide dicht benachbart. Nach sorgfältiger Entfernung alles bedeckenden Bindegewebes gelingt durch einen kleinen Längsschlitz in der Wand die Einführung passend zugeschrägter Glascanülen leicht.

Beim Schaafe geschieht die Präparation in derselben Weise; der Drüsenast entspringt hier aus dem Stamme stets mit mehreren Wurzeln. — Viel schwieriger ist die Operation beim Kaninchen. Die Abgangsstelle des Drüsenastes liegt hier unter einem dichten Paquet kleiner Drüschen (Sublingualis?), welches auch den Ausführungsgang einhüllt und dessen Entfernung nur unvollständig und nie unblutig gelingt. Nachdem der Nerv den Ausführungsgang erreicht hat, verläuft er auf dessen Wand, ein Umstand, der für den Versuch insofern günstig ist, als man, wenn der Nerv bei der Präparation gerissen ist, zwei feine, einander sehr genäherte Drathelectroden unmittelbar auf den Gang mit gutem Erfolge aufsetzen kann. Als Canüle ist nur eine Capillare anwendbar. Misslingt die Einführung an dem vordern Ende des Ganges, so kann sie an dem hintern geschehen, welches sich bei leichtem Anziehn der Drüse nach Trennung des Musc. digastricus so anspannt, dass das Aufschlitzen ohne Schwierigkeit möglich wird.

b. Blosslegung der Chorda tympani vor ihrem Eintritte in den Ramus lingualis trigemini. Diese mühsame Operation ist nur ausgeführt worden, um den Nachweis der Drüsenfasern innerhalb der Chorda selbst zu führen. Der von mir zur Erreichung des Nerven eingeschlagene Gang war folgender: Ablösung des Musc. mylohyoideus vom Unterkiefer, Unterbindung der Art. maxillaris inferior, Ablösung des Digastricus seiner ganzen Länge nach, Verfolgung des Ram. lingualis aufwärts, bis man die Eintrittsstelle der Chorda erreicht. Die ganze Versuchsweise hat jetzt kaum noch ein Interesse.

c. Die Chorda innerhalb der Paukenhöhle kann leicht getrennt werden, wenn man das Trommelfell mit einem scharfen Haken durchstösst, dann diesen nach oben wendet und alle nach innen und oben vom obern Umfange des Trommelfelles gelegenen Theile zerstört.[1] — Es lassen sich aber auch Reizversuche an der Chorda innerhalb der Paukenhöhle anstellen, wie bei Gelegenheit der Parotis ausführlicher besprochen werden wird.

Dass die cerebralen Absonderungsnerven der Unterkieferdrüse durch die Chorda tympani treten, hat zuerst Schiff[2] angedeutet, später Cl. Bernard bestimmt angegeben[3] und Eckhard[4] bestätigt. Für den Menschen denselben Verlauf festzustellen hat Carl[5] an sich selbst Gelegenheit gehabt; an einer Perforation des Trommelfelles leidend, konnte er durch mechanische Reizung der Chorda die Submaxillaris zur Absonderung anregen.

---

1 Cl. Bernard, Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux II. p. 147. 1858.
2 Schiff, Arch. f. physiol. Heilk. 1851. S. 581.
3 Cl. Bernard, Gaz. méd. d. Paris 31. Oct. 1857. p. 696.
4 Eckhard, Beitr. z. Anat. u. Physiol. II. S. 214. 1860.
5 Carl, Arch. f. Ohrenheilk. 1875. S. 27.

2. Die Nerven der Parotis.

Die cerebralen Absonderungsfasern stammen aus dem Nv. glossopharyngeus, treten mit dem als Nv. Jacobsonii bezeichneten Paukenhöhlenzweige desselben in das Cavum tympani, um durch die Decke der Höhle den Nv. petrosus superficialis minor zu erreichen und auf seiner Bahn zum Ganglion oticum zu ziehen, von wo aus dieselben durch einen feinen Zweig des Nv. auriculo-temporalis zur Ohrspeicheldrüse gelangen.

Auch vom Halssympathicus erhält die Parotis Fasern, welche zu ihrer Absonderung in zum Theil verwickelten Beziehungen stehen.

a. Präparation des Ramus auriculo-temporalis Quinti. Man verfährt bei Hunden und Katzen nach Nawrocki[1] in folgender Weise: Durchschneidung des M. digastricus nahe dem Unterkieferwinkel zwischen zwei Ligaturen, Vordringen durch das Bindegewebe bis zum Gelenkkopfe des Unterkiefers, schichtweise Trennung des M. pterygoideus internus unter Schliessung aller blutenden Gefässe, bis man den Ramus lingualis V erreicht. Man findet den Auriculo-temporalis fast rechtwinklig zu jenem verlaufend, in der Regel von einer kleinen Vene bedeckt. — Beim Kaninchen ist wegen der versteckten Lage des Nerven die Trennung des Unterkiefers in der Mittellinie und eine leichte Luxation desselben nicht zu umgehen. Ob auch bei diesem Thiere die Parotidenfasern aus dem Glossopharyngeus oder nach C. Rahn[2] aus den Wurzeln des Facialis und Trigeminus stammen, ist durch neue Untersuchungen festzustellen.

b. Präparation des Nv. Jacobsonii. Die Eröffnung der Paukenhöhle ist beim Hunde ohne Schwierigkeit ausführbar, wenn man nach Trennung der Haut an der Innenseite des hintern Endes des Musc. biventer, aussen vom Zungenbeine, in die Tiefe geht. Man kann an dieser Stelle ohne Weiteres, mit dem Finger die Weichtheile eindrückend, die Bulla ossea der Pauke heraustasten. Man trennt das zwischen dem Biventer und seinen innern Nachbarn liegende Bindegewebe, lässt mittelst zweier starker und breiter Haken jenen nach Aussen, diese nach Innen auseinander ziehn und gelangt so, langsam mittelst zweier Pincetten das Bindegewebe auseinander reissend, ohne einen Blutstropfen zur Bulla. Nach Entfernung des Periostes wird die nach vorne und aussen sehende breite Fläche derselben mittelst eines kleinen Trepans angebohrt und die Oeffnung mit der Knochenzange erweitert, bis man das Promontorium und den locker demselben aufliegenden Nerven zu Gesicht bekommt. Behufs Reizung desselben setze ich die abgerundeten und einander nahe stehenden Endknöpfchen zweier in Hartgummi eingelassener steifer Electrodendräthe neben den Nerven auf den Knochen und fixire sie mittelst eines Halters; der Nerv wird auf diese Weise nur von Stromschleifen getroffen. Füllt man die Paukenhöhle mit einer indifferenten Flüssigkeit, z. B. Blut an, so gelingt es leicht, den Electroden eine Stellung zu geben,

---

1 Nawrocki, Studien des physiol. Instituts zu Breslau IV. S. 135. 1868.
2 C. Rahn, Ztschr. f. rat. Med. N. F. I. S. 285. 1851.

bei welcher nicht bloss der Jacobson'sche Nerv, sondern auch die Chorda von Stromschleifen hinreichender Dichte getroffen werden, um alle drei Speicheldrüsen gleichzeitig in Thätigkeit zu versetzen.

Die Auffindung des Parotiden-Ganges hat weder beim Hunde, noch beim Kaninchen Schwierigkeit, wenn man die Haut vom Jochbogen nach dem Mundwinkel hin trennt, das oberflächliche Bindegewebe entfernt und den Gang mit Secret füllt (Bepinselung der Mundschleimhaut mit Essig). Die Wand des Ganges, welcher von den starken zur Lippenmuskulatur ziehenden Facialis-Zweigen bedeckt wird, ist beim Hunde ziemlich dick, beim Kaninchen sehr dünn. Die Einführung feiner Glascanülen hat keine Schwierigkeit, wenn man den Gang ein Stückchen seiner Länge nach aufschlitzt. — Cl. Bernard[1] giebt die Regel, man solle beim Hunde am untern Rande des Jochbogens von seinem hintern nach dem vordern Ende mit dem Finger hingleiten, um eine kleine Vertiefung zu entdecken, welche der Einmündungsstelle des Ganges in die Mundhöhle entspricht. Ein Querschnitt an dieser Stelle führe nach der Beseitigung des Nv. facialis und der begleitenden Gefässe zu dem Gange.

Historisches. Beim Hunde stellte Cl. Bernard[2] fest, dass der extracranielle Theil des Facialis unterhalb des Foramen stylomastoideum und die Chorda tympani ohne Beziehung zur Parotiden-Absonderung seien. Dagegen hörte die Absonderung auf, wenn er durch die Innenwand der Paukenhöhle gewaltsam bis zum Meatus auditorius internus vordrang und innerhalb desselben den Nv. facialis zerstörte. Der von Cl. Bernard aus diesen Beobachtungen gezogene Schluss, dass die Wurzeln des Facialis die Absonderungsfasern enthalten müssten, ist aber deshalb nicht sicher, weil bei jener rohen Operation alle Nerven des Plexus tympanicus zerstört werden mussten. Da Cl. Bernard weiterhin zwar nicht durch Exstirpation des Ggl. sphenopalatinum, wohl aber durch Ausrottung des Ggl. oticum die Absonderung aufheben konnte, was Schiff bestätigte[3], da letzterer ferner nach Durchschneidung der Nv. petrosi wie des auriculo-temporalis Lähmung der Parotis beobachtete, während Reizung des letzteren Nerven lebhafte Absonderung hervorrief (Cl. Bernard, Schiff, Nawrocki[4]), schien der Weg der Absonderungsfasern festgestellt: dritter Quintusast, Ganglion oticum, petrosus superficialis minor, Ggl. geniculi, facialis. Den vom Auriculo-temporalis entspringenden Drüsenzweig beschreibt Cl. Bernard in seinem oben citirten Opus posthumum als ein sehr dünnes Stämmchen, welches eine Strecke weit genau dem Laufe der Art. maxillaris interna in einer dem Blutstrome entgegengesetzten Richtung folgt. — Allein in der obigen Verfolgung der Absonderungsfasern blieb eine Lücke; ihr Weg war auf sichere Weise nur bis in den Petrosus superficialis minor controlirt; dass sie von hier aus in den Facialis übergingen, blieb Vermuthung, welche Eckhard und Loeb nicht bestätigt fanden.[5]

1 Cl. Bernard, Leçons de physiologie opératoire p. 507. Paris 1879.

2 Derselbe, Gaz. méd. d. Paris 31. Oct. 1857. p. 696; Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux II. p. 153 ff. Paris 1858; Leçons de physiologie opératoire p. 517 ff. Paris 1879.

3 Schiff, Lehrbuch der Muskel- und Nervenphysiologie. Lahr 1858—1859.

4 Nawrocki, Studien des physiol. Instituts zu Breslau IV. S. 125. 1868.

5 Eckhard's Beitr. z. Anat. u. Physiol. III. S. 49. 1863, V. S. 1. 1869.

Sie trennten den Facialis vor seinem Eintritte in den Meatus auditorius internus, ohne dass die Absonderung der Parotis aufgehoben wurde. Nach intracranieller Durchschneidung des Glossopharyngeus oder Trennung seines Paukenhöhlenzweiges dagegen war die Absonderung erloschen, Beobachtungen, welche ich bestätigen und dahin erweitern konnte, dass electrische oder chemische (Glycerin-) Reizung des Nv. Jacobsonii lebhafte Absonderung erzeugt.[1]

Für das Kaninchen ist die Frage nach dem Wurzelursprunge der Parotidenfasern mit Rücksicht auf die neueren Erfahrungen am Hunde zu revidiren. C. Rahn[2] erhielt Absonderung bei Reizung des Trigeminus an seiner Durchtrittsstelle durch das Tentorium und bei (electrischer wie chemischer) Reizung des intracraniellen Facialis-Theiles, Czermak[3] bei Reizung des Facialis im Meatus auditorius internus am abgeschnittenen Kaninchenköpfe.

3. *Nerv der Orbitaldrüse.*

Da diese zuerst von Kehrer[4] bezüglich ihrer Absonderung untersuchte Schleimdrüse Gegenstand umfangreicherer Beobachtungen von Lavdovsky[5] geworden ist, sei die Präparation ihres aus dem Nv. buccinatorius hervorgehenden Nerven kurz erwähnt. Ein 3—4 Cm. langer Hautschnitt am vorderen Rande des Masseter legt nach Ablösung der Fascie einen Ast der Facialvene bloss, welcher doppelt unterbunden und durchschnitten wird. Nachdem das Bindegewebe in der Furche zwischen Masseter und Buccinator zerrissen ist, trifft man auf den Nv. buccinatorius. Behufs dessen centraler Verfolgung wird der Masseter zwischen zwei Ligaturen durchschnitten, das Maul des Thieres durch ein zwischen die Zahnreihen gestecktes Holzstück möglichst weit aufgesperrt und der dadurch zugänglich gemachte Proc. coronoideus mittelst der Knochenzange abgebrochen. Auf diese Weise gelingt es, den Nv. buccinatorius bis über den Ursprung seiner nach vorne zur Orbitaldrüse ziehenden Zweige bloss zu legen, centralwärts vom Ursprunge derselben anzuschlingen und zu durchschneiden. — Die Mündung des Drüsenganges befindet sich in der Backenschleimhaut gegenüber dem dritten obern Backzahne.

4. *Einige Bemerkungen zur Technik der Speichelversuche.*

Kommt es darauf an, die Absonderung einer Drüse möglichst lange zu unterhalten, so darf man den betreffenden Nerven nicht continuirlich tetanisiren, weil dann verhältnissmässig schnelle Erschöpfung eintritt. Rhythmisches Tetanisiren, behufs dessen in den primären Kreis des Magnetelectromotors ein Mälzel'sches Metronom eingeschaltet wird, kann viele Stunden hindurch mit ununterbrochenem Secretions-Erfolge angewandt

1 R. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII. S. 15. 1878.
2 C. Rahn, Ztschr. f. rat. Med. N. F. I. S. 286. 1851.
3 J. Czermak, Sitzungsber. d. Wiener Acad. XXXIX. S. 526. 1860.
4 Kehrer, Ztschr. f. rat. Med. (3) 1867. S. 88.
5 Lavdovsky, Arch. f. microscop. Anat. XIII. S. 281. 1876.

werden, wenn man mit den schwächsten wirksamen Strömen beginnt und nur sehr allmälige Steigerung derselben eintreten lässt.

Von mehreren Seiten ist die Anwendung der Morphium- oder Curaré-Narcose bei Speichelversuchen verworfen worden, namentlich dann, wenn es auf die Untersuchung der morphologischen Aenderungen der Drüsen bei der Absonderung ankommt, weil jene Gifte schon an sich die Drüsenstructur ändern sollen. Diesen Einwendungen liegt ein Missverständniss zu Grunde. Selbstverständlich wirken jene Substanzen auf die Drüsenstructur, wenn sie Absonderung herbeiführen, was nur bei bestimmten Dosen der Fall ist. Es ist mir niemals eingefallen, was manche meiner Kritiker ohne allen Anlass zu vermuthen scheinen, eine absondernde Drüse als ruhende anzusehen. Die unthätige Drüse des narcotisirten Thieres hat aber genau dieselbe Beschaffenheit, wie die unthätige Drüse des unvergifteten. Will man den Einfluss der Nervenreizung auf eine bestimmte Drüse untersuchen und die andersseitige als Vergleichsdrüse benutzen, so versteht es sich ganz von selbst, dass diese nicht secerniren darf, was sie nach Durchschneidung ihrer Nerven nicht thut. Sehr oft habe ich die Vergleichsdrüse schon vor Beginn des Reizversuches exstirpirt, um sie jeder unerwünschten Einwirkung zu entziehen. Ganz unüberlegt ist die Behauptung [1], dass man bei Reizung der Nerven eines curarisirten Thieres nicht wissen könne, was von den Veränderungen der gereizten Drüse auf Rechnung des Giftes, was auf Kosten der Reizung zu setzen sei. Denn dem Gifte ist ja die andersseitige Vergleichsdrüse auch ausgesetzt gewesen; wenn die gereizte sich anders verhält als diese, so kann natürlich nicht das Gift, welches auf beide Drüsen gewirkt hat, sondern nur die Nervenreizung Ursache der Veränderung sein.

II. Allgemeine Erscheinungen der Absonderung.

Nach Durchschneidung der Speicheldrüsennerven ist die Absonderung zunächst vollständig aufgehoben. Jeder Zweifel an der absoluten Ruhe der Drüse wird beseitigt, wenn man die im Ausführungsgange befindliche Canüle mit einer graduirten und mit Flüssigkeit gefüllten Röhre in Verbindung setzt; der Stand der Flüssigkeitssäule bleibt stundenlang unverrückt.

Wird nun das peripherische Ende der cerebralen Drüsennerven gereizt, so beginnt fast augenblicklich schnelle (nur bei der Gld. sublingualis langsame) Absonderung, welche bei zweckmässiger Leitung der Reizung stundenlang anhält.

Anders bei Reizung des Sympathicus: Das Secret tritt langsam zu Tage, nach Entleerung eines oder einiger Tropfen scheint fernere Reizung den Dienst zu versagen. Wenn man sich aber bei intermittirender Reizung durch die anfängliche Secretionspause nicht stören lässt,

1 J. Bermann, Ueber die Zusammensetzung der Gld. submaxillaris u. s. f. Würzburg 1878.

kann man die Absonderung wieder beginnen und in langsamem Tempo einige Stunden dauern sehen.[1]

Die durch die Reizung des cerebralen und des sympathischen Nerven gebildeten Absonderungsproducte unterscheiden sich aber nicht bloss bezüglich der Geschwindigkeit ihres Entstehens und ihrer Ergiebigkeit, sondern auch bezüglich ihrer chemischen Zusammensetzung, am auffälligsten, so lange die Drüsen noch unermüdet sind.

Schon dem blossen Auge sichtbar sind solche Unterschiede an dem Submaxillarspeichel des Hundes. Der cerebrale Speichel ist eine fadenziehende Flüssigkeit von — mit Ausnahme der ersten entleerten Tropfen, die immer leicht getrübt sind — wasserhellem Aussehn. Der Sympathicusspeichel stellt eine viel zähere, klumpige, weissliche Masse dar. Jener zeigt in der Regel beim Beginne der Absonderung keine besonderen mikroskopischen Elemente; nur in den ersten nach einer längeren Pause entleerten Tropfen finden sich unmessbar feine Körnchen, welche zum grössten Theile nachweislich aus kohlensaurem Kalke bestehen. Der Sympathicusspeichel dagegen zeigt stets blasse gallertige Ballen von verschiedener Form und Grösse, oft von hellen Blasen durchsetzt, welche Ballen ich für schleimig metamorphosirte und bis zur Unkenntlichkeit gequollene Acinuszellen halte; ferner vereinzelte, in ihrer Form besser erhaltene derartige Zellen, vereinzelte Speichelkörperchen, endlich Niederschläge von kohlensaurem Kalk, theils amorph, theils unter der Form rechteckiger Platten, die, auf der Fläche liegend hellen Bändern, auf der Kante stehend dunklen Stäbchen gleichen.

Dem verschiedenen Aussehn und der verschiedenen Consistenz entspricht ein verschiedener Gehalt beider Speichelarten an festen Bestandtheilen. Der cerebrale Speichel, durch schwache Reizung einer noch unermüdeten Drüse gewonnen, enthält 1—2 %, der Sympathicusspeichel bis zu 6 % Trockensubstanz.

Der cerebrale und der sympathische Parotidenspeichel (des Kaninchens) zeigt für das blosse Auge keine erkennbaren Unterschiede. Beide Flüssigkeiten sind wässrig, leicht tropfend, nicht fadenziehend. Der erstere aber gerinnt im Wasserbade nur unter Flockenbildung, der letztere gesteht zu einer compacten festen Masse. Ersterer enthält 1—2 % trockenen Rückstand, letzterer 3,7—8,3 %. Dieser Mehrgehalt beruht nur auf einem Ueberschusse an Albuminaten; der Salzgehalt ist sogar geringer als im cerebralen Speichel.

1 Die Parotis des Hundes secernirt unter dem Einflusse des Sympathicus nicht. Dass derselbe auf die Drüse dennoch einen mächtigen Einfluss ausübt, wird weiter unten besprochen werden.

Eckhard[1] gebührt das Verdienst, die Unterschiede des cerebralen und des sympathischen Speichels für die Submaxillardrüse des Hundes zuerst nachgewiesen zu haben. Derselbe Forscher[2] bemerkte auch Unterschiede des Aussehens des cerebralen und sympathischen Parotidensecretes beim Pferde, welche aber von Schiff[3] bestritten wurden. Die im Texte berührten chemischen Unterschiede des Parotidenspeichels sind von mir aufgefunden.[4] Die Kenntniss der enormen Differenz beider Speichelarten ist schon ausreichend, um eine neuerdings aufgetauchte Annahme[5] zu widerlegen, nach welcher der Sympathicus nicht in unmittelbarer, sondern nur in mittelbarer Beziehung zur Parotidenabsonderung stehe: er bewirke durch seine vasomotorischen Fasern Anämie im Bereiche der centralen Ursprünge des cerebralen Absonderungsnerven und dadurch Reizung desselben. Der sympathische Parotidenspeichel würde also nur auf Umwegen erschlichener cerebraler Speichel sein. Die Verschiedenheit der chemischen Zusammensetzung beider Flüssigkeiten thut das Unhaltbare dieser Annahme dar. Um auch einen directen Gegenbeweis zu liefern, habe ich das verlängerte Mark bei mehreren Kaninchen vollständig zermalmt, zur Vermeidung zu grosser Blutverluste die Schädelhöhle mit Schwämmen tamponirt und dann den Sympathicus gereizt. Es liess sich zwei Stunden hindurch Secret erhalten.

An der Submaxillaris der Katze gestalten sich nach Langley[6] die Innervationsverhältnisse insofern verschieden, als hier der Chorda-Speichel der concentrirtere ist.

Die Gld. sublingualis habe ich bei Sympathicus-Reizung nur in einem einzigen Falle absondern sehn.

Die Parotis des Schaafes secernirt nach Eckhard[7] auch nach Trennung ihrer sämmtlichen Nerven. Der Zweifel dieses Forschers, ob die Absonderung unter dem Einflusse des Sympathicus sich beschleunige, ist durch Wittich[8] beseitigt worden.

III. Circulationsänderungen in der Drüse während der Reizung der Absonderungsnerven.

Dem erfindungsreichen Scharfblicke Cl. Bernard's[9] war es vorbehalten, an den Speicheldrüsen während ihrer durch die Nervenreizung angeregten Thätigkeit Veränderungen des Blutstromes wahrzunehmen, die damals in ihrem wesentlichen Theile ausser Analogie

1 Eckhard, Beitr. z. Anat. u. Physiol. II. S. 81 u. 207. 1860.
2 Derselbe, Ztschr. f. rat. Med. (3) XXVIII. S. 120. 1866.
3 Schiff, Leçons sur la physiologie de la digestion I. p. 293. 1867.
4 R. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII. S. 37. 1878.
5 Adolph Jänicke, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII S. 183. 1878.
6 Langley, Unters. a. d. physiol. Institut zu Heidelberg I. S. 476. 1878.
7 Eckhard, Ztschr. f. rat. Med. (3) XXIX. S. 74. 1867.
8 v. Wittich, Arch. f. pathol. Anat. XXXIX. S. 184. 1867.
9 Cl. Bernard, Compt. rend. 28. Jan. 1858. p. 159; Gaz. méd. d. Paris 3. Juli 1858. p. 428; Compt. rend. 9. Aug. 1858, 6. Septbr. 1858; Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme II. Appendice 1859.

mit allen bis dahin bekannten localen Kreislaufsänderungen standen. Seine Beobachtungen bezogen sich zunächst auf die Unterkieferdrüse des Hundes; ähnliche Erscheinungen kehren an der Ohrspeicheldrüse wieder.

Im Ruhezustande der Drüse fliesst das Blut aus ihrer eröffneten Vene in langsamem Strome und mit gewöhnlicher dunkler Farbe. Bei Reizung des cerebralen Absonderungsnerven erweitern sich die Verzweigungen der Drüsenarterien hochgradig, der gesammte Stromwiderstand in dem Organe sinkt in solchem Maasse, dass die Ausflussgeschwindigkeit aus der Vene um ein Vielfaches steigt und das Blut meist mit arteriellem Pulse und arterieller Farbe in hohem Strahle der Vene entströmt.

Bei Reizung des Sympathicus dagegen tritt Verengerung der zuführenden Arterien, ja vollständiger Verschluss derselben ein: das Venenblut sickert in einzelnen Tropfen aus dem Gefässe oder versiegt auch wohl ganz.

Den enormen Wechsel der Blutfülle des Organs bei Reizung der beiderlei Nerven kann man unmittelbar an der blossgelegten Submaxillaris des Kaninchens wahrnehmen. Bei Reizung des Sympathicus wird sie wachsbleich, bei Erregung des cerebralen Absonderungsnerven flammend roth.

Hand in Hand mit den Farbenveränderungen des Venenblutes gehen entsprechende Aenderungen seines Sauerstoffgehalts (Bernard).

Die Venen der Submaxillaris des Hundes, an welchen jene interessanten Erscheinungen sich am Besten constatiren lassen, zeigen grosse Verschiedenheiten ihres Verlaufes; allgemeine Regeln der Präparation lassen sich deshalb nicht geben, doch werden folgende Winke nützlich sein. Die frei gelegte Drüse wird an ihrem äussern und innern Rande von zwei grössern Venen eingefasst, welche nahe dem hintern Ende der Drüse sich zu gemeinschaftlichem Stamme vereinigen. Man spalte die derbe Drüsenkapsel mitten auf der Drüse ihrer Länge nach durch einen Schnitt, welcher nach dem Vereinigungswinkel jener Venen hinzieht. Im glücklichen, aber nicht häufigen Falle läuft die Hauptvene der Drüse von dem hintern Ende derselben grade zu jenem Vereinigungswinkel. Sucht man hier vergeblich, so präparire man mit äusserster Vorsicht die Aussenhälfte der Kapsel ab, denn oft tritt eine grössere Vene an dem Aussenrande des Organes aus diesem zu Tage und mündet in die Aussenvene. Ist eine solche auch in dieser Gegend nicht aufzutreiben, so schreite man zur Ablösung der Innenhälfte der Kapsel, denn mitunter geht eine stärkere Vene von der Innenseite der Drüse zu einem Zweige der begleitenden Innenvene. Mir sind aber auch Fälle vorgekommen, wo fast die ganze Drüse aus ihrer Kapsel geschält werden musste, bevor eine grössere Vene entdeckt werden konnte. Ist nun eine solche gefunden, so wird sie nicht selbst angeschnitten, sondern der grössere Zweig, in

welchen sie sich ergiesst, ober- und unterhalb der Einmündungsstelle unterbunden und zwischen den Ligaturen so eröffnet, dass die Mündung klaffend frei liegt. — Bezüglich der Drüsenarterien sei bemerkt, dass eine derselben in den Hilus des Organes, mindestens noch eine zweite in die obere Fläche oder den äussern Rand eindringt.

Die Theorie der Gefässerweiterungsnerven muss in den Abschnitt über Gefässinnervation verwiesen werden.

IV. Verhältniss der Circulationsänderungen zu den Absonderungserscheinungen.

Bei genauerer Ueberlegung der bisher mitgetheilten Thatsachen scheint es zunächst in hohem Maasse einladend, zwischen den gleichzeitig neben einander in der Drüse bestehenden Erscheinungen des Blutstromes und der Absonderung einen causalen Zusammenhang anzunehmen. Denn es fällt zeitlich zusammen:

Bei Reizung des cerebralen Absonderungsnerven Beschleunigung des Blutstromes und Steigerung des Capillardruckes mit grosser Absonderungsgeschwindigkeit und geringem Gehalte des Secretes an festen Bestandtheilen;

bei Reizung des Sympathicus Verlangsamung des Blutstromes und Sinken des Capillardruckes mit geringer Absonderungsgeschwindigkeit und hohem Procentgehalte des Secretes.

Eingehendere Erörterung führt zu folgenden Ergebnissen:

1. *Reizung der cerebralen Absonderungsnerven.*

Wenn bei Reizung der cerebralen Absonderungsnerven gleichzeitig mit der erheblichen Drucksteigerung in den Capillaren der Drüse reichliche Absonderung beginnt, so drängt sich der Gedanke auf, in der letzteren Nichts als den Ausdruck mechanischer Flüssigkeitsfiltration in Folge der Drucksteigerung zu sehen. Der Zurückführung des Absonderungsvorganges auf so einfache Verhältnisse stehen aber Thatsachen entgegen, welche dazu zwingen, jene Vorstellung fallen zu lassen.

1. Der Druck, welchen der Speichel bei Reizung der Chorda tympani in der Submaxillardrüse erreicht, ist höher als der gleichzeitige Blutdruck in der A. carotis.[1] Der Unterschied kann 100 Mm. Quecksilber und mehr betragen.

Wenn man in den Ductus Whartonianus ein enges Quecksilbermanometer einsetzt, steigt bei Reizung der Chorda tympani das Quecksilber

---

1 C. Ludwig, Ztschr. f. rat. Med. N. F. I. S. 271. 1851.

anfangs schnell, später langsamer bis zu einem maximalen Drucke von 200 Mm. und mehr, um dann bei Fortdauer der Reizung langsam, bei Unterbrechung derselben schneller wieder abzusinken. Während des Versuches tritt in der Drüse ein mehr oder weniger ausgeprägtes Oedem ein, indem die interlobulären und interacinösen Lymphspalten sich mit Flüssigkeit füllen. Theils hieraus, theils aus dem langsameren oder schnelleren Absinken des Druckes während resp. nach der Reizung folgt, dass aus den Drüsenräumen Flüssigkeit nach aussen filtriren muss. So lange der Druck im Manometer steigt, überwiegt die abgesonderte Flüssigkeitsmenge die nach Aussen filtrirende, während des Sinkens des Manometers wird die Filtration über die Absonderung überwiegend. Der maximale Gleichgewichtsstand des Manometers bezeichnet denjenigen Druckwerth, bei welchem Absonderung und Filtration einander compensiren. Jener Druck giebt also keineswegs ein Maass für die bei der Absonderung wirksamen Triebkräfte, sondern nur eine untere Grenze für dieselben, die vielleicht in Wirklichkeit weit überschritten wird. Der Ort der Absonderung und der Ort der Filtration sind nicht die gleichen. Jene findet in den Acinis, diese in den ableitenden Gängen statt. — Wenn im Verfolg dieser Abhandlung bei später zu behandelnden Drüsen von dem Secretionsdrucke die Rede ist, so wird darunter nie ein die wirklichen Secretionskräfte messender Druck, sondern lediglich jener Gleichgewichtsdruck verstanden.

In der Parotis beträgt der Gleichgewichtsdruck 106—118 Mm. Quecksilber. Dass er niedriger als in der Submaxillaris ausfällt, ist theils in der geringeren Ergiebigkeit der Absonderung, theils in der leichteren Filtrationsfähigkeit des dünnflüssigen Secretes begründet.

Aus dem Ueberwiegen des Speicheldruckes über den Blutdruck würde sich schon mit Sicherheit die Folgerung ergeben, dass die Triebkräfte für den Flüssigkeitsstrom in der Drüse eine andere Quelle als den Blutdruck haben müssen, wenn nicht folgender Einwand zu widerlegen wäre. Man könnte sich der Annahme zuneigen, dass der Blutdruck in den Drüsencapillaren durch irgend welche accessorischen Kräfte, z. B. durch rhythmische Zusammenziehungen der kleinsten Drüsenarterien einen Zuwachs der Art erhielte, dass er weit über den Carotiden-, wie über den Speicheldruck hinausgehe.

2. Diese Rettung des Blutdruckes als Kraftquelle der Absonderung wird unmöglich gegenüber der Thatsache, dass nach Erfahrungen von BIDDER[1] der Druck in den Speichelvenen bei Reizung der Chorda höchstens auf 37 Mm. Quecksilber steigt, also nur einen geringen Bruchtheil des Speicheldruckes erreicht.

3. Eine weitere Widerlegung liegt in der Möglichkeit, Speichelabsonderung durch Reizung der cerebralen Drüsennerven noch nach dem Erlöschen der Circulation zu erhalten (LUDWIG, CZERMAK).

Sehr gut lässt sich die Absonderung bei verschwindend geringem Blutdrucke an curarisirten Kaninchen demonstriren, deren sämmtliche

1 BIDDER, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1866. S. 339.

Kopfschlagadern geschlossen sind. Unmittelbar nach Schliessung der letzten Arterie lässt sich noch eine Zeit lang Absonderung der Parotis durch Reizung des verlängerten Markes erzielen. Allmälig erstickt die Drüse; vorübergehende Zuleitung arteriellen Blutes macht sie wieder secretionsfähig.

4. Dass die Blutdrucksteigerung bei Reizung der Chorda nicht die ausreichende Ursache der Absonderung sei, folgt ferner aus Beobachtungen an atropinisirten Thieren. Nachdem Keuchel[1] gefunden, dass durch jenes Alcaloid die secretorische Einwirkung der Chorda auf die Gland. submaxillaris aufgehoben werde, ergab sich bei Verfolgung des Gegenstandes die interessante Thatsache, dass trotz des völligen Stockens der Absonderung im Gefolge der Chordareizung gleiche Strombeschleunigung des Blutes und Capillardrucksteigerung in die Drüse eintritt, wie beim unvergifteten Thiere.[2] Daraus folgt in bündigster Weise, dass die durch die Chorda herbeigeführte Circulationsänderung zur Herstellung der Absonderung nicht ausreicht.

5. Zu demselben Schlusse führt folgender Versuch: Zu 10 Ccm. Chordaspeichel setzte ich 2 Ccm. einer gesättigten Lösung von salzsaurem Chinin, verdünnte die Mischung auf 20 Ccm. und spritzte von dieser neutral reagirenden Lösung einige Ccm. in den Ausführungsgang der Submaxillaris bei einem sehr grossen Hunde. Es trat eine derartige fünf Minuten andauernde Beschleunigung des Blutstromes ein, dass das Blut bei jedem Herzpulse in hohem Strahle aufspritzte, aber keine Spur von Absonderung, welche sich durch Reizung der Chorda in lebhaftester Weise erzielen liess. Diese Beobachtung unterscheidet sich von dem Atropinversuche dadurch, dass die Absonderungsfasern vollkommen erregbar blieben und trotzdem bei Beschleunigung des Blutstromes die Absonderung fehlte. — Wenn nach dem Voraufgehenden 1) der maximale Speicheldruck den Carotidendruck bei weitem übertrifft; 2) Speichelabsonderung noch bei verschwindend geringem Blutdrucke möglich ist; 3) Drucksteigerung in den Capillaren im normalen Umfange stattfinden kann, ohne dass Absonderung eintritt, so ist über allen Zweifel sicher gestellt, dass die bei Reizung des cerebralen Nerven stattfindende Circulationsänderung nicht die Ursache der gleichzeitigen Absonderung ist.

2. Reizung des Sympathicus.

Bei Reizung des Sympathicus wird der Blutdruck in den Drüsencapillaren auf ein Minimum herabgesetzt und gleichzeitig Speichel

1 Keuchel, Das Atropin und die Hemmungsnerven S. 32. Dorpat 1868.
2 R. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. V. S. 309. 1872.

von hohem Procentgehalte mit verhältnissmässig äusserst geringer Geschwindigkeit entleert.

Es liegt der Gedanke nahe, die Ursache der Verschiedenheit des Sympathicussecretes von dem cerebralen Speichel in der Verschiedenheit der Circulationsbedingungen zu suchen, welche durch die Reizung der beiderlei Nerven hergestellt werden. Wäre diese Vermuthung richtig, so müsste bei Reizung des cerebralen Absonderungsnerven, wenn man gleichzeitig auf mechanischem Wege den Blutstrom in der Drüse verlangsamt, die Absonderung Erscheinungen zeigen, wie sie unter gewöhnlichen Umständen bei Reizung des Sympathicus eintreten, d. h. ihre Geschwindigkeit müsste erheblich sinken und das Absonderungsprodukt an Wasser verarmen, an festen Bestandtheilen reicher werden. Die Ausführung dieses Versuches ergiebt, dass man bei erheblicher Verengerung oder Verschliessung der die Drüse speisenden arteriellen Bahnen allerdings die Absonderungsgeschwindigkeit des cerebralen Speichels erheblich herabsetzen kann[1], dass aber die chemische Zusammensetzung des Secretes dadurch nicht verändert wird.[2]

Die Ursache der Verlangsamung der Absonderung bei hochgradiger Gefässverengerung oder Gefässverschluss liegt nicht in dem Sinken des Capillardruckes, sondern in der mit der künstlichen Anämie der Drüse verbundenen Verlangsamung des Blutstromes, bei welcher sich das Secretionsmaterial und namentlich der Sauerstoff für die Drüsenzellen allmälig erschöpft, so dass der secretorische Apparat erstickt. Ist bei einer während des Gefässverschlusses erfolgten Reizung des cerebralen Absonderungsnerven die Absonderung auf Null gesunken, was nach nicht langer Zeit geschieht, so stellt sie sich bei Wiedereröffnung der Blutbahnen keineswegs sofort, sondern erst langsam nach einiger Zeit wieder her, obschon der capillare Druck natürlich unmittelbar zur gewohnten Höhe wieder ansteigt. Die Zögerung beruht darauf, dass die im secernirenden Parenchym verbrauchten Materialien, namentlich der Sauerstoff, erst mit der Zeit aus dem Blutstrome wieder ersetzt werden.

Auf diesem Einflusse der Sauerstoffverarmung bei Verschluss der Blutbahnen beruht die zuerst von Czermak[3] beobachtete Thatsache, dass Reizung des Sympathicus, wenn sie die Erregung der Chorda begleitet, die Wirksamkeit der letzteren herabsetzt. Czermak glaubte deshalb in dem Sympathicus einen Hemmungsnerven für die Thätigkeit der Chorda

1 R. Heidenhain, Studien des physiol. Instituts zu Breslau IV. S. 88. 1868.
2 Derselbe, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII. S. 23 u. 42. 1878.
3 J. Czermak, Sitzungsber. d. Wiener Acad., mathem.-naturwiss. Classe XXV. S. 3. 1857.

in ähnlichem Sinne vor sich zu sehen, wie es der Vagus für die Thätigkeit der motorischen Herznerven ist. ECKHARD[1] dagegen suchte die Ursache für die Verlangsamung der cerebralen Absonderung bei Sympathicus-Reizung in der Beimengung des zähflüssigen Sympathicus-Secretes zu dem leichter fliessenden Chorda-Secrete, wodurch die Widerstände für die Flüssigkeitsbewegung in den Drüsengängen wüchsen. Allein Angesichts des hohen Werthes für die Triebkräfte des Speichels dürfte jene Deutung auf Schwierigkeiten stossen. Sie ist überdies unnöthig, weil in der gefässverengenden Wirkung des Sympathicus eine viel näher liegende und zureichende Erklärung gegeben ist. So erklärt es sich denn auch, dass nach LANGLEY's[2] Beobachtung an Katzen die Reizung des Sympathicus nur dann der Chorda-Reizung entgegenwirkt, wenn sie mit erheblichen Stromstärken geschieht, während minimale Sympathicus-Reizung den Effect minimaler Chorda-Reizung verstärkt. In dem letzteren Falle wirken die secretorischen Fasern der beiderlei Absonderungsnerven zusammen, ohne dass die Gefässfasern des Sympathicus durch Beschränkung des Blutstromes hemmend in den Absonderungsvorgang eingreifen.

Die genauere Erörterung der bei Reizung der beiderlei Nerven neben einander bestehenden Erscheinungen der Absonderung und des Drüsenblutstromes führt nach den mitgetheilten Thatsachen zu dem Ergebniss, dass weder für den Vorgang der Absonderung im Allgemeinen, noch für die besondere Beschaffenheit der beiderlei Secrete die ihre Bildung begleitenden Circulationsänderungen in der Drüse verantwortlich gemacht werden können.

DRITTES CAPITEL.

Einfluss verschiedner Umstände auf die Beschaffenheit des Secretes.

I. Einfluss der Absonderungsdauer auf die chemische Zusammensetzung des Secretes.

Unter übrigens gleichen Umständen sinkt mit der Dauer der Absonderung der Gehalt des Secretes an festen, und zwar vorzugsweise an organischen Bestandtheilen.

Diesen Satz haben zuerst mit Bezug auf den Chorda-Speichel der Unterkieferdrüse des Hundes BECHER und LUDWIG[3] ausgesprochen. Das

1 ECKHARD, Beitr. z. Anat. u. Physiol. II. S. 95. 1860.
2 LANGLEY, Unters. a. d. physiol. Institut zu Heidelberg I. S. 479. 1878.
3 BECHER und LUDWIG, Ztschr. f. rat. Med. N. F. I. S. 278. 1851.

Sinken der organischen Procente ist sehr erheblich. So ergaben jenen Forschern z. B. bei ihrem zweiten Hunde die Procentgehalte der einzelnen aufeinander folgenden Portionen folgende Werthe:

Nr. der Portion.	Speichelmenge.	Organische Procente.	Aschenprocente.
1.	5,188	1,12	0,61
2.	13,812	1,07	0,61
3.	11,744	0,93	0,67
4.	17,812	0,58	0,64

Dasselbe gilt, wie ich später gezeigt habe, für den Sympathicus-Speichel.[1] Bei langer Reizung ändert das sympathische Secret sein Aussehen; es verliert die weisslich trübe, gallertige Beschaffenheit, wird hell durchsichtig, weniger fadenziehend und sein Gehalt an festen Bestandtheilen sinkt auf Werthe, welche innerhalb der für den Chorda-Speichel beobachteten Grenzen liegen. So enthielt z. B. bei einer von 10^h 55 bis 4^h 33 währenden Sympathicus-Reizung die erste Portion 3,734 %, die letzte 1,488 % an Rückstand. Werthe von der letzteren Höhe kommen beim Chorda-Speichel oft genug vor. Sympathicus- und Chorda-Speichel sind also nicht specifisch verschieden; der Unterschied ist ein rein gradueller.

Ich habe ferner gefunden, dass wenn die Drüse längere Zeit unter dem Einflusse des einen Nerven absondert, das durch den andern erzielbare Secret eine ähnliche Verarmung an festen Theilen zeigt, wie wenn dieser letztere allein anhaltend gereizt worden wäre. Z. B.:

I. 1. Reizung des Sympathicus von $10^h 58'$ bis $12^h 55'$. Procentgehalt 5,92.
2. Reizung der Chorda von $12^h 57'$ bis $3^h 6' 45''$. Der Gehalt des Chorda-Speichels sinkt von 2,02 auf 0,82 %.
3. Reizung des Sympathicus bis $5^h 45'$. Procentgehalt 2,38.

Längere Chorda-Reizung hat also den Gehalt des sympathischen Secretes von nahezu 6 % auf nahezu 2½ % herabgedrückt.

II. 1. Reizung der Chorda von $9^h 18'$ bis $20'$. Procentgehalt 2,39.
2. Reizung des Sympathicus bis $3^h 28'$.
3. Reizung der Chorda von $3^h 30'$ bis $32'$. Procentgehalt 1,01.

Reizung des Sympathicus hat also den Procentgehalt auf mehr als die Hälfte verringert.

Diese letzteren Beobachtungen sind deshalb von Wichtigkeit, weil sie zeigen, dass der Chorda- und der Sympathicus-Speichel ihre festen Bestandtheile, d. h. ihr Mucin, aus denselben Drüsen-Elementen beziehen. Denn wirkten beide Nerven auf verschiedne, von einander unabhängige Apparate, so wäre eine Beeinflussung des einen Secretes durch die Absonderung, welche der andre Nerv hervorruft, natürlich unmöglich.

---

1 R. Heidenhain, Studien des physiol. Instituts zu Breslau IV. S. 65. 1868.

Dass auch das Parotidensecret mit der Dauer der Absonderung an organischen Bestandtheilen verarmt, habe ich in einer spätern Arbeit nachgewiesen.[1]

II. Einfluss der Stärke der Nervenreizung auf die chemische Zusammensetzung des Secretes.[2]

1. Verstärkung der Reizung.

Wird der cerebrale Absonderungsnerv der Unterkiefer- oder der Ohrspeicheldrüse zuerst mit schwächeren, darauf mit stärkeren Strömen gereizt, so steigt, falls die Ströme nicht so stark genommen werden, dass der Nerv unmittelbar ermüdet, die Absonderungsgeschwindigkeit des Secretes mehr oder weniger erheblich an.

Mit derselben ändert sich die Zusammensetzung des Speichels in überraschender Weise.

Während bei steigender Reizstärke die Secretionsgeschwindigkeit wächst, nimmt unter allen Umständen der Salzgehalt der Flüssigkeit zu, und zwar bis zu einer maximalen Grenze, welche für die verschiednen Speicheldrüsen nicht ganz gleich ist. Sie liegt für die Submaxillaris des Hundes zwischen 0,5—0,6 %, für die Parotis desselben Thieres zwischen 0,4—0,5 %. Dieser Gang der Erscheinungen tritt ausnahmslos ein, gleichviel ob die Drüse im Beginn ihrer Thätigkeit sich befindet oder schon stundenlang abgesondert hat.

Das Verhalten der organischen Bestandtheile des Secretes ist verwickelter; denn dasselbe ändert sich mit dem, wie später zu zeigen, histologisch definirbaren Zustande der Drüse, welcher während der Dauer ihrer Thätigkeit merwürdigen Wandlungen unterliegt.

Befindet sich die Drüse noch im Beginne der Absonderung, so nimmt bei jeder durch Reizverstärkung herbeigeführten Secretionsbeschleunigung der Gehalt an organischen Substanzen zu. Bei der Unterkieferdrüse zeigt sich die Bereicherung an Mucin augenfällig schon an der grössern Cohäsion der Flüssigkeit; der Parotidenspeichel pflegt sich bei der stärkeren Reizung zu trüben, während er vorher wasserklar aussah. Doch ist letzteres nicht ausnahmslos der Fall. Directe quantitative Bestimmung bestätigt die durch den blossen Anblick erweckte Vermuthung einer Zunahme der organischen Substanzen (Mucin bei der Submaxillaris, Albuminate bei der Parotis) ohne Ausnahme.

1 R. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII. S. 23. 1878.
2 R. Heidenhain, Studien des physiol. Instituts zu Breslau IV. S. 30. 1868. Arch. f. d. ges. Physiol. XVII. S. 3 u. 23. 1878.

Anders, wenn die Drüse bereits längere Zeit in der Absonderung begriffen gewesen ist. Reizverstärkung vergrössert jetzt mit der Absonderungsgeschwindigkeit zwar noch ausnahmslos den Salzgehalt, aber nicht mehr den Gehalt an organischen Bestandtheilen, welcher vielmehr sinkt. Nur wenn die Drüse noch nicht allzulange thätig gewesen, lässt sich durch einen sehr erheblichen Sprung in den Reizstärken mitunter noch die Summe der organischen Secretbestandtheile in die Höhe treiben; nach zu bedeutender Anstrengung des Organes versagt auch dieses Mittel.

Aus den obigen Thatsachen folgt zunächst ohne Zweifel, dass die Absonderung des Wassers und der Salze von andern Bedingungen abhängig ist, als die Absonderung der organischen Bestandtheile. Denn der Salzgehalt steigt, unabhängig von dem Zustande der Drüse, stets mit der Absonderungsgeschwindigkeit, das Verhalten der organischen Substanzen ändert sich nicht bloss mit der letzteren, sondern auch mit dem Zustande der Drüse. So lange — um die Summe aller durch die Thätigkeit hervorgerufenen innern Veränderungen des Organes vorläufig als Ermüdung zu bezeichnen — dieses sich noch im unermüdeten Zustande befindet, wächst mit der Reizverstärkung die Absonderungsgeschwindigkeit der organischen Substanzen schneller als die des Wassers: daher die Steigerung des Procentgehaltes. Ist die Drüse dagegen bereits in hohem Grade ermüdet, so nimmt bei Verstärkung des Reizes die Absonderungsgeschwindigkeit der organischen Substanzen langsamer, als die des Wassers zu: daher das Sinken des Procentgehaltes.

An dieses Verhalten der organischen Bestandtheile knüpfen sich einige Erwägungen, die schon hier zweckmässig ihren Platz finden.

Nach einer Vorstellung, welche sich lange Zeit stillschweigende Geltung errungen, dachte man sich den Vorgang bei der Bildung der Secrete in der Weise, dass die specifischen Bestandtheile derselben in den Absonderungsorganen fort und fort gebildet und während der Periode der Absonderung selbst durch ein plötzlich ergossenes wässriges Blutfiltrat aus den Drüsenelementen ausgeschwemmt würden. Die Richtigkeit dieser Vorstellung vorausgesetzt, müsste der Gehalt an specifischen Bestandtheilen um so grösser ausfallen, je geringer die Absonderungsgeschwindigkeit. Denn je langsamer die Lösungsflüssigkeit die Drüsenelemente durchsetzt, je länger sie auf die in den Zellen vorausgesetzten löslichen Bestandtheile einwirkt, desto mehr muss sie sich, so scheint es, mit denselben beladen. Mit einem Worte, langsam secernirter Speichel müsste reicher, schnell secernirter ärmer an den specifischen organischen Bestandtheilen sein.

Die Erfahrung lehrt das Unzutreffende jener einfachen Voraussetzungen; die Vorgänge bei der Bildung des Speichels müssen weit verwickelter sein.

Es liegt der Gedanke nahe, dass bei Verstärkung der Nervenreizung die transsudirende Flüssigkeit ihre Zusammensetzung in einem für die Lösung günstigen Sinne ändere. Da es sich bei der Unterkieferdrüse um die Lösung von Mucin handelt, war zunächst der Alcaligehalt der Flüssigkeit in Betracht zu ziehen. Allein es ergab sich, dass der Chorda-Speichel bei starker Reizung trotz vermehrten Salzgehaltes nicht alcalireicher ist, als bei schwacher Reizung. Der Salzüberschuss ist auf Neutralsalze zu beziehen.

Bei eingängigerer Erwägung der mitgetheilten Thatsachen scheint die Annahme kaum zu umgehen, dass diejenigen Processe, durch welche die organischen Secretbestandtheile in den Drüsenzellen löslich gemacht und in das Secret übergeführt werden, unter directem Einflusse des Nervensystems stehen. Wir hätten, die Erweisbarkeit dieser Hypothese vorausgesetzt, in der Drüse, abgesehn von den die Thätigkeit begleitenden Circulationsänderungen, zwei Reihen von Vorgängen neben einander anzunehmen, welche für die Bildung des Secretes in einander greifen, erstens diejenigen Vorgänge, welche den Uebertritt von Wasser aus dem Blute in die die secernirenden Apparate umgebenden Lymphräume und weiterhin aus diesen in die Drüsenräume veranlassen, also die eigentliche Flüssigkeitsabsonderung; zweitens diejenigen Processe, welche, in den Drüsenzellen ablaufend, die Bildung und Absonderung der organischen Secretbestandtheile veranlassen. Diesen beiden Reihen von Processen aber müssten zwei verschiedne in den Drüsennerven verlaufende Classen von Nervenfasern entsprechen, die ich als s e c r e t o r i s c h e und t r o p h i s c h e Fasern zu bezeichnen vorgeschlagen habe.

Unsre Erklärungen der physiologischen Vorgänge haben fast überall nur den Werth von Hypothesen. Die Bedeutung derselben ist oft nur eine vorübergehende; sie gelten, so lange sie die Gesammtheit der Thatsachen, auf welche sie sich beziehen, verständlich machen. Von ihnen aus aber empfängt die Wissenschaft Anregung zum Betreten neuer Versuchswege; in dieser fermentativen Wirkung liegt ihre eigentliche Berechtigung. Die Aufstellung jener beiden Faserclassen rechne ich zu dieser Reihe von Hypothesen. Als ich ihrer zuerst erwähnte, verkannte ich nicht das überaus Gewagte der Annahme. Mit der Zeit haben sich, die Folge wird es lehren, mehr und mehr Thatsachen ergeben, welche der Annahme besondrer trophischer Drüsenfasern günstig sind.

Als die Untersuchung von J. Bermann über die Zusammensetzung der Gld. submaxillaris aus verschiednen Drüsenformen erschien, gab ich mich bei der Lectüre derselben der Hoffnung hin, wir würden auf einfachere

Weise zur Deutung der verwickelten Verhältnisse der Speichelabsonderung gelangen. In der That, hätten wir statt zweier Nervenfaserclassen, wie Bermann es wollte, zwei verschiedne Formen absondernder Elemente, so liessen sich die Verschiedenheiten des Submaxillar-Speichels unter verschiednen Bedingungen vielleicht dadurch erklären, dass das Gesammtsecret sich aus unter verschiednen Umständen wechselnden Mengen differenter Partialsecrete zusammensetzte. Allein diese Aussicht musste ich bald aufgeben. Die röhrenförmigen Anhänge, welche an einem der grössern Gänge der Submaxillaris sich befinden (Bermann's tubulöse Drüse), sind beim Hunde, an welchem die Mehrzahl unsrer Erfahrungen über die Speichelabsonderung gesammelt ist, von verschwindendem Umfange gegen die Masse der Drüse, überdies ihre Bedeutung als secernirende Theile mehr als zweifelhaft, und Bermann's zusammengesetzt schlauchförmiger Theil der Submaxillaris ist Nichts als die Gld. sublingualis.

Zur Veranschaulichung der im Texte mitgetheilten Gesetze halte ich einige Zahlenbeispiele für nöthig, da erfahrungsmässig Thatsachen eindringlicher sprechen, als die aus ihnen abgeleiteten abstracten Schlüsse.

A) Reizung der Chorda beim Hunde mit schwachen und mittelstarken Strömen.[1]

Nr. der Reizung.	Dauer derselben.	Schlittenstand.	Speichelmenge.	Secernirt in 1 Min.	Procentgehalt.
1.	10h 30'—45'	360	1,8412 Grm.	0,1227	1,1622
2.	53'—56'	240—220	2,8618 „	0,9536	1,7122
3.	11h 33'—48'	380—860	2,2083 „	0,1472	0,9102
4.	50'—53'	220	3,0995 „	1,0335	2,4229
5.	12h 33'—48'	370	2,4322 „	0,1621	0,7811
6.	50'—53'	220—200	3,5680 „	1,1891	2,2001

Die Drüse wurde hier wenig erschöpft, weil nur schwache und mittelstarke Ströme benutzt sind und nach jeder Reizverstärung ein längere Pause eintrat. Der Procentgehalt steigt bei jeder Reizverstärkung erheblich.

B) Der gleiche Versuch, Bestimmung des Gehaltes an Salzen und organischen Substanzen.[2]

Nr. der Reizung.	Dauer derselben.	Schlittenstand.	Speichelmenge.	Secernirt in 1 Min.	Gehalt an trocknem Rückst.	Gehalt an Salzen.	Gehalt an organ. Substanz.
1.	9h 17'—38'	325—265	3,6 Ccm.	0,18	1,45	0,29	1,15
2.	41'—43'	220—210	4,4 „	2,2	2,28	0,44	1,84
3.	56'—10h16'	315—295	4,4 „	0,22	1,91	0,32	1,59
4.	18'—20'	100— 80	4,0 „	2,0	2,67	0,58	2,09
5.	30'—53'	320—290	3,6 „	0,15	2,22	0,34	1,85
6.	11h 1'— 2¼'	200—180	4,0 „	3,2	1,88	0,58	1,29
7.	12'—30'	315—295	3,5 „	0,19	1,23	0,25	0,98
8.	32'—35'	240—200	5,0 „	1,6	1,24	0,37	0,86
9.	37'—39'	100— 50	5,0 „	2,5	1,88	0,57	1,30

1 R. Heidenhain, Studien des physiol. Instituts zu Breslau IV. S. 34. 1868. Versuch II. 2 Derselbe, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII. S. 7. 1878.

Der Salzgehalt steigt jedes Mal mit der Absonderungsgeschwindigkeit, der Gehalt an organischen Substanzen bei den ersten vier Reizungen; dagegen sinkt er bei der 5. und 6. resp. 7. und 8. trotz der Stromverstärkung. Erst bei der 9. Reizung brachte sehr erhebliche Steigerung der Stromstärken nochmals Steigerung der organischen Procente zu Stande.

2. *Schwächung der Reizung.*

Während die Verstärkung der Reizung die geschilderten Veränderungen des Secretes im Gefolge hat, zeigt eine Abschwächung derselben nicht minder interessante Erscheinungen. Wird nämlich zwischen zwei schwache Reizungen eine recht starke eingeschoben, so sinkt bei der zweiten schwachen die Absonderungsgeschwindigkeit und der Salzgehalt ganz oder doch nahezu auf die ursprüngliche Grösse, während der Gehalt an organischen Bestandtheilen zwar ebenfalls abnimmt, aber doch die Anfangsgrösse bei Weitem nicht erreicht, — ein neuer Beweis dafür, dass die Absonderung der organischen und die der anorganischen Substanzen von Bedingungen verschiedner Art abhängt. Im Sinne der oben aufgestellten Hypothese würde diese Erscheinung so zu deuten sein, dass die starke Reizung der trophischen Nerven eine grössere Summe organischer Substanzen in der Drüse löslich gemacht hat, als das Secret während dieser Reizung aufzunehmen vermochte. Der Ueberschuss kommt dem Secrete der folgenden schwächeren Reizung zu Gute.

Die Steigerung des Gehaltes an organischer Substanz durch eine voraufgehende starke Reizung ist sehr erheblich, wie folgendes Beispiel an dem Submaxillarsecrete zeigt:

	Geschwindigkeit der Absonderung.	Gehalt an Salzen.	Gehalt an organ. Bestandtheilen.
Schwache R. der Chorda	0,17 Cc. pro Min.	0,20 %	0,84 %
Starke „ „ „	0,72 „ „ „	0,46 „	2,06 „
Schwache „ „ „	0,17 „ „ „	0,26 „	1,67 „

Diese Zahlen widerlegen zugleich den Verdacht, dass der hohe Gehalt des letzten Secretes an organischer Substanz von in den Drüsenräumen rückständigem Secrete der voraufgehenden starken Reizung herrühren könne. Denn ein solcher Rückstand müsste sich ja auch in erheblich gesteigertem Salzgehalte verrathen; der letztere sinkt aber fast ganz auf den ursprünglichen Werth, während der Gehalt an organischer Substanz auf dem Doppelten dieses Werthes stehen bleibt. Es versteht sich von selbst, dass bei jeder neuen Reizung erst eine gewisse Menge Secret — etwa 20 Tropfen — ablaufen muss, ehe das durch diese Reizung gebildete Secret mit Sicherheit in der Canüle angenommen werden darf.

III. Beziehungen des Halssympathicus zur Parotis beim Hunde.[1]

Die Annahme von Nervenfasern, welche in den Drüsenzellen durch unmittelbare Einwirkung auf dieselben die Bildung löslicher Secretbestandtheile veranlassen, erhält eine wesentliche Unterstützung durch die überraschenden Veränderungen, welche das Parotidensecret des Hundes bei Reizung des Sympathicus erfährt. Denn die letztere führt keine sichtbare Flüssigkeitsabsonderung herbei und übt trotzdem eine mächtige Einwirkung auf die secernirenden Elemente aus. Wenn man die Reizung des cerebralen Absonderungsnerven mit einer kräftigen Reizung des Sympathicus begleitet, steigt der Gehalt des unter dem Einflusse des ersteren gebildeten Secretes an organischen Bestandtheilen erheblich, unter günstigen Verhältnissen auf das Zehnfache des ursprünglichen Werthes. Es sind also folgende Thatsachen festzuhalten: 1. Reizung des Nv. Jacobsonii für sich: das Secret ist arm an organischen Bestandtheilen; 2. Reizung des Sympathicus für sich: keine Absonderung; 3. Reizung beider Nerven gleichzeitig: das Secret wird reich an organischen Bestandtheilen.

Bei dem Versuche, eine Deutung für dieses merkwürdige Verhalten zu gewinnen, tritt zunächst der Gedanke an die gefässverengenden Fasern des Sympathicus in den Vordergrund: möglich, dass die durch seine Reizung herbeigeführte Verlangsamung des Drüsenblutstromes jene erstaunliche Veränderung des cerebralen Secretes herbeiführt. Allein wenn man während der Reizung des cerebralen Nerven auf mechanischem Wege, durch Schliessung der Kopfschlagadern, die Blutzufuhr zur Drüse beschränkt, bleibt die Zusammensetzung des Speichels unverändert. — Ebenso wenig findet eine weitere Vermuthung Bestätigung, dass etwa die Reizung des Sympathicus auf andre als diejenigen Drüsenelemente wirken möchte. welche unter der Herrschaft des Nv. Jacobsonii stehen. Denn es lässt sich, wie später zu erörtern, histologisch nachweisen, dass der Sympathicus, wie der cerebrale Nerv, die gesammten Zellen der Acini beeinflusst.

Es bleibt somit, soweit ich sehe, Nichts übrig als der Schluss, dass der Sympathicus des Hundes für die Parotis obschon keine secretorischen Fasern, d. h. solche, welche Wasserabsonderung veranlassen, so doch solche Fasern führt, welche in den Drüsenzellen chemische Umsetzungen im Interesse der Bereicherung des Secretes

---

1 R. HEIDENHAIN, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII. S. 28. 1878.

an organischen Bestandtheilen herbeiführen, d. h. trophische Fasern in dem oben definirten Sinne.

Der Zuwachs an organischen Bestandtheilen, welchen das cerebrale Secret unter dem Einflusse des Sympathicus erfährt, ist ein sehr erheblicher. Ich beobachtete z. B. in einem Falle bei Reizung des Nv. Jacobsonii:

	Gesammter Procentgeh.	Salze.	Organ. Substanz.
1. ohne gleichzeitige Reizung des Sympathicus	0,56 %	0,31 %	0,24 %
2. mit " " " "	2,42 "	0,36 "	2,06 "
3. ohne " " " "	1,03 "	0,26 "	0,76 "
4. mit " " " "	1,74 "	0,32 "	1,41 "
5. ohne " " " "	0,57 "	0,36 "	0,21 "
6. mit " " " "	0,64 "	0,25 "	0,38 "
7. ohne " " " "	0,49 "	0,32 "	0,16 "

Die Reizung des Sympathicus allein lieferte mir, wie schon früher Eckhard, keine Spur von Secret; nur in zwei Fällen unter einer grossen Zahl trat nach stundenlanger Reizung eine geringe Menge von Flüssigkeit aus der Canüle. Aehnlich hat auch Nawrocki[1] nur sehr selten Absonderung beobachtet. In einzelnen Ausnahmefällen scheint also der Sympathicus eine geringe Menge Absonderungsfasern zu führen, wenn nicht etwa in diesen Fällen die geringgradige Absonderung von kleinen Schleimdrüschen herrührte, welche mitunter, fern der Parotis, in ihren Gang einmünden. Wie dem auch sei, jedenfalls war in den zahlreichen Fällen, welche die Grundlage meiner obigen Angaben bilden, keine Spur von sympathischer Secretion zu bemerken.

IV. Erklärung der Unterschiede des cerebralen und des sympathischen Secretes.

Ich habe schon oben unter Zugrundelegung der Erscheinungen an der Unterkieferdrüse bemerkt, dass die Unterschiede jener beiderlei Secrete nicht sowohl specifischer, als rein gradueller Natur sind; denn nach langer Reizung des Sympathicus zeigt das Submaxillarsecret Eigenschaften, welche eine Verschiedenheit von dem Chorda-Secrete nicht mehr erkennen lassen.

Die Differenz, welche an den Secreten einer unermüdeten Drüse zu Tage tritt, wird verständlich, wenn man mit mir in den beiderlei Nervenbahnen zwei Classen von Fasern, secretorische und trophische, in ungleichem Mischungsverhältnisse voraussetzt. Der Sympathicus des Hundes enthält für die Parotis nur trophische, für die Submaxillaris daneben wenige secretorische Fasern, die cerebralen Absonderungsnerven führen neben vorwiegend secretorischen verhältnissmässig

---

1 F. Nawrocki, Studien des physiol. Instituts zu Breslau IV. S. 142. 1868.

wenige trophische Fasern. Unter dieser Annahme erklären sich die besprochenen Absonderungserscheinungen auf die denkbar einfachste Weise: 1. das cerebrale Secret ist ärmer an organischen Bestandtheilen als das sympathische, weil in dem Hirnnerven die secretorischen, in dem Sympathicus die trophischen Fasern vorwiegen. 2. Das cerebrale Secret wird, so lange die Drüse unermüdet ist, bei Reizverstärkung reicher an organischen Bestandtheilen, weil der Umsatz der organischen Substanzen in den Zellen unter dem Einflusse der stärker gereizten trophischen Fasern schneller steigt, als der Wasserstrom unter dem Einflusse der stärker gereizten secretorischen Fasern.

Die Hypothese der beiderlei Faserclassen wird also den wesentlichsten Absonderungserscheinungen gerecht. In dem folgenden Capitel wird sie neue Unterstützung finden.

VIERTES CAPITEL.

Vorgänge innerhalb der Drüsen während ihrer Thätigkeit.

I. Chemische Vorgänge.

So zweifellos sich aus dem später zu schildernden microscopischen Bilde der Drüsenzellen im ruhenden und im thätigen Zustande ein lebhafter chemischer Umsatz im Innern derselben erschliessen lässt, so wenig ist bis jetzt eine chemische Untersuchung der Drüsensubstanz ernstlich in Angriff genommen worden, obschon sie doch ohne Zweifel lohnende Ausbeute verspricht. Die spärlichen, bisher bekannt gewordenen Thatsachen sind folgende:

1. Die Unterkieferdrüse des Hundes wird nach anhaltender Thätigkeit an Wasser reicher, an festen Substanzen ärmer [1], Veränderungen, welche sowohl nach Reizung der Chorda, als nach Reizung des Sympathicus eintreten, obschon nach der letzteren in geringerem Grade, als nach der ersteren.

Die Unterschiede nach anhaltender Chorda-Reizung sind recht erhebliche; der Procentgehalt an festen Theilen sinkt in dem Verhältniss von 100 : 89—75. Das absolute Gewicht der Drüse stellte sich bei diesen

1 R. Heidenhain, Studien des physiol. Instituts zu Breslau IV. S. 54, 66. 1868.

Beobachtungen nach anhaltender Thätigkeit regelmässig geringer heraus, als das der ruhenden.

2. In der thätigen Drüse findet lebhafte Bildung von Kohlensäure statt; denn der Speichel ist an Kohlensäure erheblich reicher, als das Blut.[1]

Im Submaxillarspeichel des Hundes fand Pflüger:

Sauerstoff	0,6	Volumprocente.
Auspumpbare Kohlensäure	22,5	"
Durch Phosphorsäure austreibbare CO^2	42,2	"
Gesammte CO^2	64,7	"
Stickstoff	0,8	"

II. Wärmebildung während der Absonderung.[2]

Wenn schon jene wenigen chemischen Thatsachen auf den Ablauf lebhafter chemischer Processe in der Drüse während ihrer Thätigkeit hinweisen, so geben die volle Gewähr für dieselben von einer andern Seite her die interessanten Beobachtungen Ludwig's über die Temperatur des Secretes. Mittelst thermoelectrischer, wie thermometrischer Methoden fand jener Forscher, dass der Speichel, welcher bei der Reizung der Chorda tympani gebildet wird, erheblich wärmer ist, als das der Drüse zuströmende Carotidenblut; der Unterschied kann bis auf 1,5° C. steigen. Ebenso erwies sich das Venenblut der thätigen Drüse wärmer, als das der ruhenden; seine Temperatur kann über die des Arterienblutes und über die des Speichels hinausgehen. Die Messung der Speicheltemperatur konnte nur in dem Ausführungsgange geschehen; an seinen Quellen im Innern der Drüse wird er noch erheblich wärmer gewesen sein.

III. Morphologische Vorgänge in der thätigen Drüse.

In denjenigen Drüsen, bei welchen Perioden der Thätigkeit mit Zeiträumen der Ruhe abwechseln, lassen die secernirenden Zellen Unterschiede ihres innern Baues erkennen, welche für den ruhenden und den thätigen Zustand charakteristisch sind. So wenig Einblick uns auch noch im Allgemeinen in das innere Gefüge und Getriebe der Zelle geworden ist, so ergeben sich aus der Beobachtung der Secretionszellen in einer Anzahl von Drüsen doch gewisse Schlüsse auf die Lebensgeschichte dieser Classe von Elementarorganismen.

1 E. Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. I. S. 686. 1868.

2 C. Ludwig & A. Spiess, Sitzungsber. d. Wiener Acad., mathem.-naturwiss. Classe XXV. S. 548. 1857; C. Ludwig, Wiener med. Wochenschr. 1860. Nr. 28.

Denn die Zelle jener Drüsen macht in cyclischem Ablaufe eine Reihe periodisch wiederkehrender Lebenszustände durch, und zwar zu dem Zwecke gewisser Leistungen, die in dem Drüsensecrete vorliegen. Zu bestimmten Zeiten nimmt die Zelle aus dem allgemeinen Ernährungsmateriale des Blutes oder vielmehr der Lymphe bestimmte Substanzen auf, zu bestimmten Zeiten setzt sie dieselben in bestimmter Weise um, zu bestimmten Zeiten giebt sie die Umsetzungsproducte nach Aussen hin ab. Das Microscop zeigt uns Symptome dieser verschiednen Lebensphasen als wesentlichsten Anhalt für die Erforschung der Vorgänge, welche denselben zu Grunde liegen.

Wenn ich Vorgänge in der Absonderungszelle schildere, so bin ich mir der Grenzen unsrer Untersuchungsmethoden wohl bewusst. Object der histologischen Untersuchung ist ja nicht die lebende Zelle, sondern ihre Leiche, und auch diese nicht in ihrem unveränderten, sondern in dem durch die Präparationsweise veränderten Zustande. Wenn constante Einwirkungen auf die Zellen, wie ihre Abtödtung und Erhärtung durch absoluten Alcohol, zu zwei verschiednen Zeiten constant verschiedne Leichenbilder hervorrufen, so ist der Schluss, dass auch die lebende Zelle zu den betreffenden Zeiten verschieden gewesen sei, ein absolut sicherer. Durch welche Vorgänge aber der eine Lebenszustand in den andern übergeführt worden sei, wird sich immer nur mit begrenzter Sicherheit aussagen lassen. Die Ausführlichkeit, mit welcher ich im Folgenden auf die Schilderung der morphologischen Umgestaltung der Drüsenzellen eingehe, bitte ich damit zu entschuldigen, dass ich diesen früherhin unbekannten Processen ein ihrer Wichtigkeit entsprechendes Bürgerrecht in der Wissenschaft zu sichern Anlass habe. Denn bisher haben sie dasselbe noch nicht gefunden, wie mich z. B. die Darstellung der Speichelabsonderung in Brücke's vortrefflichen Vorlesungen lehrt. Wenn in einem Werke von solcher Bedeutung der histologischen Veränderungen der Drüsen bei ihrer Thätigkeit mit keiner Silbe gedacht wird, so beweist diese Thatsache, dass entweder meine Schilderungen keinen Glauben gefunden oder dass man die Vorgänge, auf welche sie sich beziehen, in ihrer Bedeutung unterschätzt hat.

1. *Die Eiweissdrüsen.*

Auf den ersten Blick erkennbar gestaltet sich die Umwandlung der Absonderungszellen in der Gld. parotis des Kaninchens. Im Ruhezustande zeigen sie an Alcohol-Carminpräparaten in einer hellen, ungefärbten Grundlage spärlich feinkörnige Substanz (nach Klein ein engmaschiges Netzwerk) und einen kleinen unregelmässig zackigen, roth gefärbten Kern ohne deutliches Kernkörperchen. (Vgl. Fig. 16.) Wenn unter dem Einflusse der Sympathicus-Reizung einige (2 3) Kubikcentimeter eiweissreichen Secretes entleert worden sind, haben sich alle Theile der Zelle verändert: 1. ihre Grösse hat mehr oder

weniger abgenommen; 2. der Kern ist nicht mehr zackig, sondern rund und zeigt scharf hervortretende Kernkörperchen; 3. die Menge der hellen Grundsubstanz hat ab-, dagegen die der körnigen (oder

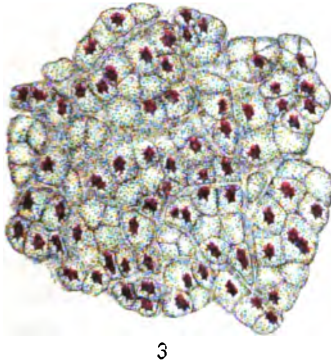


Fig. 16. Parotis des Kaninchens: Ruhezustand.

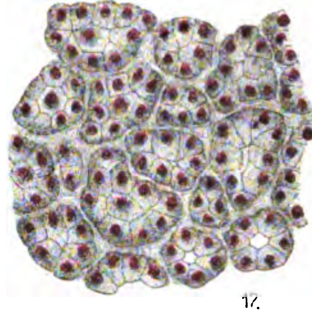


Fig. 17. Parotis des Kaninchens; Reizung des Sympathicus.

netzförmigen) Substanz (Protoplasma) mehr oder weniger zugenommen, am meisten in der Umgebung des Kernes; deshalb ist die Zelle im Ganzen trüber und mehr oder weniger färbbar in Carmin geworden.

Welche Vorgänge haben nun stattgefunden, um das eine Bild in das andere überzuführen? Die Volumsabnahme der Zelle beweist, dass sie Substanzen an das Secret abgegeben; die Minderung der hellen Grundmasse im Zellenleibe, dass diese es gewesen, auf deren Kosten die Secretbestandtheile gebildet worden; die Zunahme der körnigen (resp. netzförmigen) färbbaren Substanz, dass aus der Lymphe, welche die Acini umspült, Bestandtheile aufgenommen worden sind und auf ihre Kosten das Protoplasma der Zelle gewachsen ist; die runde Form des Kernes endlich, dass auch dieser an den activen Vorgängen bei der Absonderung sich betheiligt und dabei eine chemisch nicht näher definirbare Umwandlung erfahren hat.

Es scheint nicht zu gewagt, in diesen Schlüssen nach gewissen Seiten hin noch weiter zu gehn.

Der körnige, nach neueren Beobachtungen netzförmige, in Farbstoffen sich tingirende Theil der Zellen wird allgemein als das Protoplasma angesehn. Niemand verhehlt sich, dass mit dieser Bezeichnung nicht allzuviel gesagt ist. Aber wir kennen doch gewisse Eigenschaften und gewisse Leistungen desselben, die zu dem Schlusse nöthigen, dass das Protoplasma derjenige Theil der Zelle ist, von welchem ihre wesentlichen Lebensfunctionen ausgehn. Dahin rechnet

unter Anderm ihr Wachsthum und die Bildung gewisser Umsetzungsproducte, die theils zu geformten Bestandtheilen werden, wie Zellmembranen, Bindegewebsfasern u. s. f., theils ungeformte chemische Substanzen darstellen (Fett u. dgl.).

Wenn ich nun finde, dass die Zelle der Parotis am Ende einer längern Secretionsperiode ganz vorwiegend aus körnigem, in Carmin färbbarem Protoplasma sich zusammensetzt, während nach längerer Ruhe die Masse der körnigen Substanz sehr reducirt, dagegen eine helle nicht färbbare Substanz angehäuft ist, so erwächst die Folgerung, dass 1. während der Ruhe auf Kosten des Protoplasmas jene andre Substanz sich gebildet hat, und dass 2. diese Substanz das während der Absonderung verbrauchte Secretionsmaterial darstellt.

Nicht also erst in der Periode der Drüsenthätigkeit bilden sich die für die Absonderung bestimmten chemischen Materialien oder doch wenigstens sicher nicht um diese Zeit allein; sie werden vielmehr während der Absonderungspausen in reichlichem Vorrathe bereitet. Da sie auf Kosten des Protoplasmas entstehen, nimmt letzteres an Menge ab, um sich während der Absonderung zu regeneriren. Der Flüssigkeitsstrom, welcher sich um diese Zeit durch die Drüse ergiesst, hat nicht bloss die Bedeutung, aus den Zellen die Secretbestandtheile zu entfernen, sondern auch ihnen Material für ihre Neubildung oder doch die Neubildung ihres Hauptbestandtheiles zuzuführen.

Das während der Ruhe gebildete Absonderungsmaterial, welches in einer durch Kupffer eingeführten Terminologie wohl als Paraplasma zu bezeichnen sein würde, ist in manchen Drüsen, z. B. in dem Pankreas, nachweislich nicht identisch mit den specifischen organischen Bestandtheilen, welche das Secret enthält, sondern eine Vorstufe der letzteren, welche sich erst während des Actes der Absonderung in dieselben umsetzt. Wenn auch nicht unmittelbar chemisch nachweisbar, so scheint Aehnliches sich auch für die übrigen Drüsen zu ergeben, wenn man die früher besprochenen Absonderungserscheinungen ins Auge fasst.

Es ist oben bei Erörterung des Einflusses der Reizstärke auf den Gehalt des Secretes an organischen Bestandtheilen gezeigt worden, dass die Ueberführung der letzteren in das Secret nicht als einfache Lösung einer in den Zellen bereits fertig gebildeten löslichen Substanz aufgefasst werden könne, sondern als Folge besondrer Nervenwirkungen angesehn werden müsse, die sich neben den die Wasserabsonderung veranlassenden Nerveneinflüssen geltend machen.

Was dort aus der Untersuchung des Absonderungsproductes unter

verschiednen Bedingungen erschlossen wurde, lässt sich hier an den Veränderungen des Absonderungsorganes unmittelbar darthun.

Das Absonderungsmaterial ist die helle Substanz in den Zellen der ruhenden Parotis. Wäre sie ohne Weiteres in der Absonderungsflüssigkeit leicht löslich, so müsste sie um so gründlicher aus den Zellen schwinden, je reichlicher sich der Strom der abgesonderten Flüssigkeit durch dieselben ergiesst.

Der Versuch zeigt, dass die Verhältnisse verwickelter liegen.

Wenn die Parotis unter dem Einflusse des Sympathicus nur 2 bis 3 Ccm. vollständig gerinnbaren Secretes gebildet hat, sind ihre Zellen insgesammt in der oben beschriebenen Weise durchgreifend verändert. Wenn sie unter dem Einflusse des cerebralen Absonderungsnerven die 4—5 fache Menge schwach gerinnbaren Secretes gebildet hat, lässt sich an ihnen noch kaum eine Wandlung erkennen.

Nicht also die Menge von Flüssigkeit, welche die Zellen durchfluthet, ist es, welche die Wandlung des microscopischen Verhaltens herbeiführt; denn einer geringen Absonderungsmenge entspricht in diesem Beispiele eine durchgreifende Wandlung der Zellstructur, einer grossen Absonderungsmenge eine kaum erkennbare.

Vielleicht hat aber die abgesonderte Flüssigkeit selbst bei der Reizung des einen oder des andern Nerven ihre Zusammensetzung so geändert, dass damit die Lösung verschiedner Eiweissmengen in dem Menstruum und damit die Verschiedenheit des microscopischen Bildes erklärlich wird.

Mit Nichten! In dem Parotidensecrete handelt es sich um in Salzlösungen lösliches Eiweiss. Das sympathische Secret ist constant das salzärmere und eiweissreichere, das cerebrale Secret das salzreichere und eiweissärmere. Trotz seines geringeren Salzgehaltes entführt jenes den Zellen ihr Absonderungsmaterial in weit höherem Maasse, als dieses. Die chemische Constitution der secernirten Flüssigkeit kann also für das microscopische Verhalten der Zellen nicht verantwortlich gemacht werden. Unmittelbare Nervenwirkungen, ich sehe keinen Ausweg, sind es, welche die Bedingungen für die Lösung der hellen Substanz herbeiführen. Diese letztere ist nur eine Vorstufe des in dem Secrete gelösten Albuminates, welche sich unter dem Einflusse jener Nervenwirkungen in den Secretbestandtheil umsetzt.

Wie von dem Sympathicus, so gehen derartige Einwirkungen auch von dem cerebralen Absonderungsnerven aus, aber sie erfordern längere Zeit. Hat die Parotis des Hundes unter dem Einflusse des Nv. Jacobsonii mehrere Stunden abgesondert, so haben ihre Zellen

ebenfalls an heller Substanz verloren, an färbbarem granulirtem Protoplasma derart gewonnen, dass sie durchweg stark getrübt aussehn. Um den Unterschied prägnant zu beobachten, muss die ruhende Drüse einem Thiere vor Beginn des Reizversuches entnommen werden. Der cerebrale Nerv enthält eben auch trophische Fasern, aber in relativ geringerer Menge.

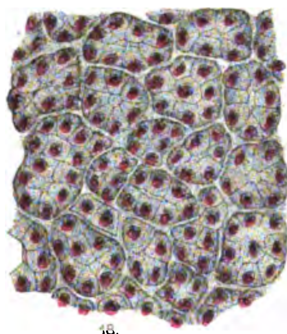


Fig. 18. Parotis des Hundes. Ruhe.

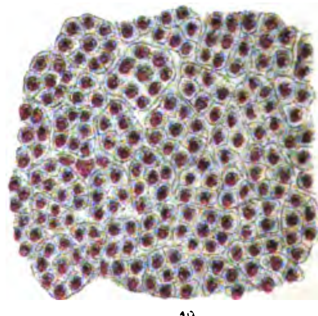


Fig. 19. Parotis des Hundes. Reizung des Sympathicus.

Endlich lässt der Einfluss des Sympathicus auf das microscopische Verhalten der Hunde-Parotis keinen Zweifel an einer von der Wasserabsonderung unabhängigen Einwirkung auf die Zellen seitens der Drüsennerven. Nach langer Reizung desselben zeigt die Drüse, obschon sie nicht Flüssigkeit abgesondert hat, ein Bild, verschieden von dem der ruhenden, wie von dem der secretorisch thätig gewesenen. Die Zellen sind durchgängig verkleinert, die Zellsubstanz bildet oft nur eine schmale Zone um den Kern, während im Ruhezustande der Durchmesser der Zelle 2—3 mal so gross ist als der des Kernes; die Grundsubstanz der Zelle ist weniger hell als im Ruhezustande, aber doch nicht so stark getrübt, wie nach stundenlanger Absonderung.

Die microscopischen Befunde ergänzen in willkommenster Weise die experimentelle Untersuchung. Eine Combination der beiderlei Resultate führt zu folgender Vorstellung:

In der Ruhe bildet sich aus dem Protoplasma ein Umwandlungsproduct, welches zwar noch nicht der organische Secretbestandtheil, aber doch eine Vorstufe desselben ist. Deshalb ist die ausgeruhte Zelle arm an Protoplasma, verhältnissmässig reich an heller, nicht färbbarer Substanz.

Während der Thätigkeit wird durch die Drüse ein Flüssigkeitsstrom geführt, gleichzeitig ein chemischer Process in den Zellen ein-

geleitet, der seinen Ausdruck sowohl in der Zusammensetzung des Secretes, als in der morphologischen Umgestaltung der Zellen findet. Beide Vorgänge, die Flüssigkeitsabsonderung und die chemischen Processe in der Zelle, gehen einander nicht parallel: während jene erheblich ist, können diese unerheblich sein und umgekehrt. Es kann eine Verstärkung des Flüssigkeitsstromes mit einer Steigerung der chemischen Processe in der Zelle zusammenfallen (bei Verstärkung der Reizung des cerebralen Nerven), es kann aber auch bei geringem oder selbst ganz ausbleibendem Flüssigkeitsstrome eine verhältnissmässig bedeutende chemische — und morphologische — Umwandlung der Zellen stattfinden (Reizung des Sympathicus).

Die chemischen Vorgänge in der erregten Zelle bestehen in Umsetzung des Absonderungsmaterials zu löslichen Absonderungsproducten einerseits, in Zunahme des Protoplasmagehaltes der Zellen andrerseits. Die Umwandlung des Protoplasmas in Absonderungsmaterial hält mit dem Verbrauche des letzteren während der Absonderung nicht gleichen Schritt, deshalb wird das Secret mit der Dauer der Reizung immer ärmer an organischen Bestandtheilen, deshalb die Zelle immer ärmer an heller Substanz, immer körniger und stärker färbbar. Erst während der Absonderungspause kommt es zu einer Deckung des Verlustes an Absonderungsmaterial aus dem Protoplasma für künftige Verwerthung.

Die bisherige Vorstellung, nach welcher in der Zelle der thätigen Drüse Nichts weiter stattfinde, als Lösung bereit liegender Secretbestandtheile, reicht also nach keiner Richtung hin aus. Die Secretbestandtheile werden erst löslich gemacht, um der Zelle entführt zu werden. Aber gleichzeitig regenerirt sich der Theil der Zelle, von welchem alle ihre Verrichtungen ausgehen, das Protoplasma, um während der Ruhe auf eigne Kosten neues Material für neue Absonderung bereit zu stellen. Die Vorgänge in der Zelle machen erst die wechselnden Zustände des Drüsensecretes verständlich.

Was ich hier an den Eiweissdrüsen in vielleicht zu grosser Ausführlichkeit besprochen, hat eine allgemeinere Bedeutung, weil ähnliche Verhältnisse und Vorgänge an vielen Drüsen wiederkehren, wie die Folge zeigen wird.

In meiner ersten Arbeit über die Speicheldrüsen habe ich vergeblich versucht, an der Submaxillaris des Kaninchens secretorische Veränderungen zu entdecken. Der Grund meines damaligen negativen Resultates ist mir jetzt klar. Ich reizte den cerebralen Absonderungsnerven bis zur Erschöpfung; aber dieser ist so zart, dass seine Ermüdung zu früh erfolgte, um die charakteristischen Veränderungen der Zellen eintreten zu lassen. Reizung des Sympathicus führt zu ähnlichen Bildern wie in der Parotis.

Ein Unterschied liegt darin, dass schon die ruhende Submaxillaris protoplasmareichere Zellen besitzt, als die Ohrspeicheldrüse.

2. *Die Schleimdrüsen.*

Verwickeltere Verhältnisse, als die Eiweissdrüsen, zeigen in gewisser Beziehung die Schleimdrüsen, insoweit bei anhaltender Absonderungsthätigkeit ein geringerer oder grösserer Theil ihrer Zellen zu Grunde geht. Verfolgt man die Verhältnisse, wie sie sich an der Submaxillaris oder der Orbitalis des Hundes bei Reizung ihrer cerebralen Absonderungsnerven gestalten, so ergeben sich je nach der Dauer und der Intensität der Thätigkeit folgende Wandlungen.

Die ruhenden Schleimzellen sind gross, hell, zeigen abgeplattete wandständige Kerne, umgeben von einer geringen Menge von Protoplasma, von welcher aus sich äusserst feine, leicht übersehbare Fädchen durch das Innere der Zelle in grossmaschigem Netze fortsetzen.

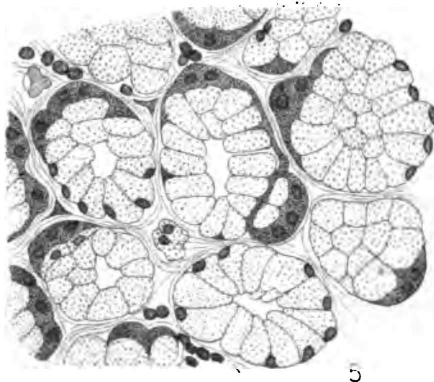


Fig. 20. Orbitaldrüse des Hundes. Ruhe.

Der bei Weitem grösste Theil der Zelle wird von einer hellen Substanz eingenommen, welche die Maschen des Protoplasmanetzes erfüllt und das Absonderungsmaterial darstellt (Paraplasma). Diese Substanz (Mucigen) ist eine Vorstufe des Mucin und zeigt fast alle Reactionen des letzteren. Nur soll nach WATNEY[1] und KLEIN[2] das Mucigen von Hämatoxylin nicht gefärbt werden, wohl aber das Mucin. Man kann deshalb die thätige von der ruhenden Drüse durch Hämatoxylinfärbung unterscheiden.

1 WATNEY, Proceed. Roy. Soc. XXII. p. 294. 1874.
2 KLEIN, Quarterly journal of microscopical science. N. S. XIX. p. 142. 1879.

Nach mässiger Thätigkeit werden die Kerne rund, zeigen deutliche Kernkörperchen, und rücken mehr nach der Mitte der Zellen hin. Die letzteren beginnen sich zu verkleinern, indem das Mucigen

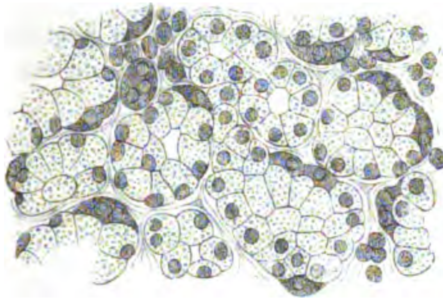


Fig. 21. Orbitaldrüse. Beginn der Veränderung während der Thätigkeit. (Lavdovsky.)

in lösliches Mucin übergeht, welches allmählich aus den Zellen austritt, und gleichzeitig durch Vermehrung des Protoplasmas sich zu trüben (Fig. 21), Veränderungen, welche mit der Dauer der Zeit immer weiter (Fig. 22) fortschreiten.

Bis dahin sind die Veränderungen der Schleimzellen ähnlicher Natur, wie die Veränderungen der Zellen in den Eiweissdrüsen: Abnahme des Absonderungsmaterials, Regeneration des Protoplasmas. Bei folgender Ruhe kann der veränderte Zustand der Zelle in den ursprünglichen wieder zurückkehren. Der Zusammenhang des microscopischen Bildes mit den Aenderungen, welche das Secret bei längerer Absonderung eingeht, ist in beiden Fällen der gleiche, deshalb eine nochmalige Erörterung unnöthig.

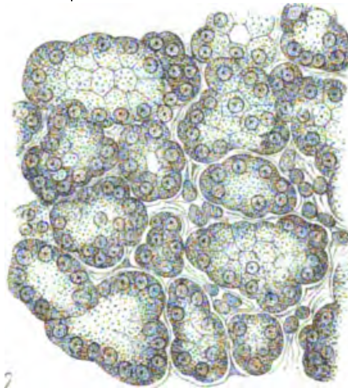


Fig. 22. Stärkere Veränderung. (Lavdovsky.)

Ein Unterschied der beiderlei Drüsen liegt aber darin, dass die Lebensdauer der Schleimzellen eine begrenzte ist. Bei lange anhaltender Thätigkeit gehen sie zu Grunde, ein Ersatz tritt von den Randzellen aus durch Wucherung derselben ein. In den ersten Stadien der Thätigkeit nehmen die Complexe derselben an Grösse zu,

die Zahl der in ihnen wahrnehmbaren Kerne wächst, zum Zeichen eines Vermehrungsprocesses, der allmählich weiter fortschreitet. Sind nach sehr anhaltender Reizung die Schleimzellen reichlich zu Grunde gegangen, so haben sich die Acini der Drüse zum grossen Theile mit neugebildeten, kleinen, eiweissreichen Zellen gefüllt, der Gegensatz zwischen Randzellen und centralen Zellen ist geschwunden, die „Halbmonde“ sind deshalb in dem grössten Theile der Acini unsichtbar geworden. (Fig. 23.)

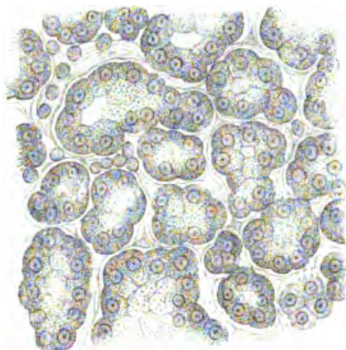




Fig. 23. Stärkster Grad der Veränderung. (LAVDOVSKI.)

Fig. 24. Durch Wucherung der Randzellen neugebildete Zellen. (LAVDOVSKI.)

Energische Thätigkeit führt also die Schleimzellen zu ihrem Untergange und zu einer mehr oder weniger vollständigen Neubildung der secernirenden Drüsenelemente; die jungen Zellen können an Zerzupfungspräparaten isolirt dargestellt werden. (Fig. 24.) Das Bild einer Drüse nach lange anhaltender, energischer Thätigkeit hat nicht die mindeste Aehnlichkeit mehr mit dem Bilde der ruhenden Drüse. Lässt man das Organ an seinem Orte, so ist am nächsten Tage das ursprüngliche Aussehn wiederhergestellt.

Die obige Schilderung, welche sich auf meine Untersuchungen an der Gld. submaxillaris und LAVDOVSKY's Beobachtungen an dieser Drüse wie an der Gld. orbitalis stützt, erhält eine interessante Bestätigung durch BEYER's[1] Versuche an der Gld. sublingualis. Bei sehr starker und anhaltender Reizung erhält man hier ganz ähnliche Bilder, wie an den obigen Drüsen: die zu Grunde gegangenen Schleimzellen werden durch raschen Nachwuchs von den Randzellen aus ersetzt, deshalb sind die gesammten Acini mit kleinen, stark granulirten

1 GOTTHARD BEYER, Die Glandula sublingualis, ihr histologischer Bau und ihre functionellen Veränderungen. Breslau 1879.

Zellen erfüllt. Bei mässiger Reizung aber, bei welcher die morphologischen Processe weniger rapide verlaufen, kann man nicht selten einerseits die Zerstörung der Schleimzellen, andererseits die Hervorbildung neuer, aus den Randzellen in schlagenden Bildern verfolgen. Die Zerstörung der Schleimzellen, denn wir haben bei sechs Thieren (4 Hunden, 2 Katzen) die ursprünglich mit Schleimzellen erfüllten Acini leer, ihr weites Lumen nur mit Secret erfüllt und von den Randzellen allein nach aussen begrenzt gefunden. (Fig. 25.) Hier hat offenbar der Ersatz der Zellen mit ihrem Untergange nicht gleichen Schritt gehalten; der Zerfall hat umfangreiche Partieen der Drüse ergriffen, die Regeneration ist nicht in gleichem Maasse erfolgt. Solchen Bildern gegenüber schwindet jeder Zweifel an dem definitiven Schicksale der Schleimzellen! Aber auch ihr Ersatz aus den Randzellen lässt sich hier oft auf das Entschiedenste nachweisen. Denn während in der ruhenden Drüse die Peripherie der Acini von grossen Complexen granulirter Randzellen eingenommen ist und manche Acini ganz von denselben erfüllt werden, findet man nach mässiger Reizung nicht selten mitten zwischen jenen granulirten Zellen einzelne, die durch ihre Aufhellung den Beginn der Schleimmetamorphose bekunden. Während der Thätigkeit also lassen sich in dieser Drüse die Lebensstadien der Schleimzelle: Hervorbildung aus protoplasmareichen Randzellen, Absonderung, Untergang unmittelbar verfolgen. Die Mucinmetamorphose der Randzellen tritt bei der Sublingualis mithin auch während der Absonderung sichtlich ein, während sie bei den erstbesprochenen Drüsen vorzugsweise während der Ruhe vorzugehen scheint. Alle Processe verlaufen in der Unterzungendrüse, entsprechend ihrer überaus trägen Absonderung, langsamer und deshalb in leichter verfolgbarer Weise, als in der Unterkieferdrüse.



Fig. 25. Gld. sublingualis. Zerstörung der Schleimzellen.

Wenn nun bei den zusammengesetzten, mit Randzellen und Schleimzellen versehenen Schleimdrüsen Zerstörung der Schleimzellen in grösserem Umfange sich nur bei sehr energischer und anhaltender Thätigkeit gestaltet, so tritt dieser Process bei der gewöhnlichen geringgradigen Thätigkeit gewiss nur in längeren Zeiträumen ein und ergreift immer nur einzelne Stellen gleichzeitig. Der Unterschied in dem Verhalten ist aber offenbar nur ein gradueller, kein specifischer; der physiologische Versuch drängt in eine kurze Spanne zusammen, was sonst längere Zeit beansprucht; aber grade dadurch

wird er zum Mittel des Verständnisses von Vorgängen, die sonst ihrer Langsamkeit wegen der Wahrnehmung entgehen würden.

Nicht unerwähnt mag bleiben, dass bei lange anhaltender Thätigkeit in dem Zwischengewebe der Acini und Läppchen sich mehr oder weniger grosse Mengen von Lymphkörperchen ansammeln.

Seit ich im Jahre 1868 die merkwürdigen Veränderungen der Unterkieferdrüse beschrieb, welche damals das erste Beispiel mikroskopischen Aufschlusses über die Drüsenthätigkeit waren, haben viele Forscher bei Wiederholung meiner Versuche die gleichen Bilder erhalten, aber nicht alle haben sich meiner Deutung angeschlossen. Die breitere Erfahrung, welche ich in zehn Jahren durch die Untersuchung anderer Drüsen gewonnen, hat mich zu gewissen Erweiterungen meiner ursprünglichen Auffassung geführt, zu welchen namentlich auch die in meinem Institute angestellten Untersuchungen LAVDOVSKY's beigetragen. Besonders habe ich in meiner ersten Arbeit die primären Veränderungen der Schleimzellen nicht ausreichend betont, sondern nur gelegentlich bemerkt, dass bei schwächerer Reizung in der Mitte der Acini noch mehr oder weniger Schleimzellen anzutreffen seien, die sich durch stärkere Granulirung und eirunde Form ihres Kernes vor den Zellen der ruhenden Drüse auszeichnen. In der Hauptsache aber hat mich immer wieder erneute Untersuchung nur in meinen ursprünglichen Ansichten bestärkt.

Der wesentliche Punkt der Discussion war der definitive Untergang der Schleimzellen und ihre Neubildung durch Wucherung der Randzellen. Während BOLL [1] sich mit meiner Auffassung einverstanden erklärte, meinte EWALD [2] das Bild der gereizten Drüse in anderer Weise deuten zu können. Indem er feinen Schnitten der frischen Drüse durch schwach ammoniakalische Carminlösung ihren Schleim entzog, glaubte er auf diesem künstlichen Wege das genaue Bild der Zellen der gereizten Drüse erhalten zu haben; es beruhe demnach der Unterschied der Zellen der ruhenden und der gereizten Drüse nur auf ihrem Schleimverluste. Die Aehnlichkeit der Zellen einer künstlich entschleimten Drüse mit denen einer anhaltend gereizten ist aber nur eine ziemlich entfernte; körnig und färbbar sind jene nur, wenn in ihnen Carminniederschläge entstehen. Käme es nur auf die Lösung des Schleimes durch die secernirte Flüssigkeit an, so müsste die Veränderung der Zellen um so bedeutender ausfallen, je reichlicher die Flüssigkeitssecretion, was aber keineswegs der Fall ist. Wenn eine Submaxillaris bei anhaltender Reizung des Sympathicus nur 2—3 Ccm. Secret geliefert hat, ist sie viel hochgradiger verändert, als wenn die anderseitige Drüse die fünffache Flüssigkeitsmenge unter der Einwirkung des cerebralen Nerven abgesondert hat.

PFLÜGER [3] giebt zwar zu, dass der total verschiedene Eindruck, welchen die Zellen der gereizten und der ungereizten Drüsen machen, sehr stark im Sinne eines Ersatzes untergegangener Schleimzellen durch neuge-

---

1 BOLL, Arch. f. microscop. Anat. V. S. 334. 1869.
2 EWALD, Beiträge zur Histologie und Physiologie der Speicheldrüse des Hundes. Diss. Berlin 1870.
3 PFLÜGER, Stricker's Gewebelehre S. 329. Leipzig 1871.

bildete Elemente spreche; aber es bleibe doch die Möglichkeit, dass nur eine Alteration der chemischen Constitution der Zelle durch die Thätigkeit die Verschiedenheit des Aussehens bedinge. Nachdem ich an das Studium der Schleimdrüsen die Untersuchung der Magendrüsen, des Pancreas und der Eiweissdrüsen gereiht, bin ich der Letzte, zu bestreiten, dass ein und dieselbe Drüsenzelle in ihren verschiednen Thätigkeitsphasen eine durchaus verschiedne morphologische Constitution aufweisen könne; ebenso erkenne ich vollständig an, dass die Schleimzelle in den ersten Stadien ihrer Thätigkeit ein von dem Anblicke des Ruhezustandes vollständig verschiedenes Aussehen zeigt. Trotzdem sprechen die Thatsachen mit Evidenz für ihren endlichen Untergang und für die Wucherung der Randzellencomplexe, über welche letztere meine eigenen Beobachtungen, wie die schönen Präparate Lavdovky's, der die Veränderungen der „Halbmonde" Schritt für Schritt verfolgte, nicht den mindesten Zweifel lassen.

Der gewichtigste Einwand gegen mich in der ganzen Discussion rührt von Ebner[1] her, der Nachweis nämlich, dass in den Schleimdrüsen der Schleimhäute die Randzellen ganz fehlen. Allgemein gültig ist dieser Satz nicht, wie auch z. B. Klein[2] in den Schleimdrüsen des Oesophagus beim Hunde Halbmonde fand, aber ich habe mich überzeugt, dass in der That in der Mundhöhle Schleimdrüsen vorkommen, welche nirgends jene Zellen erkennen lassen. Wie diese sich bei der Thätigkeit verhalten, ist durch Lavdovsky bis zu einem gewissen Grade ermittelt; ihre Elemente zeigen analoge Veränderungen, wie die Schleimzellen der Submaxillaris in den ersten Stadien der Thätigkeit. Aber es beweist ja gerade die Anwesenheit der Randzellen in gewissen Drüsen die abweichende Natur der letzteren von jenen einfachen Schleimdrüsen. Was für die einen gültig ist, braucht es noch nicht für die andern zu sein; Aehnlichkeit ist noch nicht Identität.

Bei der Inconstanz der Halbmonde in den schleimbereitenden Drüsen hält Hebold[3] es für wahrscheinlich, dass die Lunulae erst in Folge der Absonderung entstehen, wenn einzelne Zellen der Alveolen ihren Schleim entleeren und zusammenfallen. In den auf diese Weise veränderten Schleimzellen könnten immerhin Theilungsprocesse stattfinden, um Ersatz für zu Grunde gehende Schleimzellen zu liefern. Diese gewissermassen vermittelnde Auffassung scheint mir jedoch nicht das Richtige zu treffen. Denn bei der Absonderung werden doch wohl diejenigen Zellen zunächst in Anspruch genommen werden, welche dem Lumen benachbart liegen. Die protoplasmareichen Zellen befinden sich aber immer nächst der Mbr. propria, von dem Lumen durch Schleimzellen getrennt. Zudem deutet die Constanz der Lunulae in bestimmten Drüsen, wie ihre verschiedenartige Ausbildung in der Unterkiefer- und Unterzungendrüse darauf hin, dass es sich hier nicht um zufällige, von schwankenden Absonderungsverhältnissen abhängige, sondern um ganz typische Verhältnisse handelt, die in der Anlage der Drüsen begründet sind.

---

1 Ebner, Die acinösen Drüsen der Zunge. Graz 1873.
2 Klein, Quarterly journal of microscopical. N. S. XIX. p. 152.
3 Hebold, Ein Beitrag zur Lehre von der Secretion und Regeneration der Schleimzellen. Bonn 1879.

Einer der neuesten Autoren auf dem vorliegenden Gebiete, J. Bermann [1], kommt nach seinen Beobachtungen an der Submaxillaris der Katze zu ähnlichen Schlussfolgerungen wie ich: das Zugrundegehen der Schleimzellen und ihr Ersatz von den Randzellencomplexen aus ist ihm nicht zweifelhaft. Er hat aber, da er Speichelsecretion durch Fütterung oder durch subcutane Morphiuminjection erzielte, weder die einzelnen Stadien der Veränderungen so genau verfolgt wie ich und Lavdovsky, noch auch so hohe Grade derselben erzielt, wie man sie durch mehrstündige Nervenreizung erreicht. Wenn Bermann aber, obschon er niemals selbst einen Speichelversuch angestellt hat, über die Erfolge der Reizung der Speichelnerven sich dahin ausspricht, es seien derartige Versuche zwar physiologisch interessant, aber nicht beweiskräftig für die Art und Weise der Drüsensecretion, so beruht diese Aeusserung ebenso auf einem Missverständniss der Bedeutung des physiologischen Versuches, wie die Ansicht mancher anderer Autoren, dass eine lange von ihren Nerven aus in Thätigkeit erhaltene Drüse nicht mehr ein normales, sondern ein pathologisches Organ sei. Der physiologische Versuch übertreibt häufig genug das normale Geschehen, um zu einer Einsicht in dasselbe zu gelangen, und drängt den Ablauf von Processen in einen kurzen Zeitraum zusammen, die für gewöhnlich zu ihrer Entwicklung weit längere Dauer beanspruchen. Wer wird die Säuerung des Muskels bei anhaltendem Tetanisiren für eine pathologische Erscheinung halten, obschon bei einer in gewöhnlichen Grenzen sich bewegenden Thätigkeit die Muskeln nicht sauer werden? Jedermann schliesst, dass auch im letzteren Fall Säure gebildet, aber durch die Alkalien der Säfte schnell neutralisirt wird. So deutet die colossale Veränderung der lange gereizten Drüsen auch nur in Fracturschrift an, was bei kürzerer Thätigkeit sich nur in kleineren Lettern und deshalb schwerer erkennbar ausgedrückt findet.

Uebrigens muss ich bezüglich des letzteren Eiwandes nachdrücklichst betonen, dass auch durch blosse Fütterung die allerstärksten Grade der Veränderung der Unterkieferdrüse, wie sie anhaltende Chorda-Reizung herbeiführt, erzielt werden können, wenn die Fütterung nur hinreichend lange geschieht. Es giebt Hunde von so vortrefflichem Appetite, dass sie von in beliebiger Menge zur Disposition gestellten Speisen Tag und Nacht in Zwischenräumen von nur wenigen Stunden den ausgiebigsten Gebrauch machen. Bei solchen Thieren findet man nach zwei Tagen die Submaxillaris in den stärksten Graden der Veränderung, welche Reizung der Absonderungsnerven herbeizuführen im Stande ist. Wenn Bermann derartige Beobachtungen nicht angestellt hat, so liegt der Grund ganz allein in unzureichendem Untersuchungsmaterial. Dasselbe gilt für die Bemerkungen von Klein [2].

Zu denjenigen Erscheinungen, welche für lebhafte Zellbildung in den anhaltend thätigen Drüsen sprechen, gehört das Auftreten zahlreicher Speichelkörperchen in ihrem Secrete. Pflüger [3] hält dieselben für Pro-

---

1 J. Bermann, Die Zusammensetzung der Gld. submaxillaris aus verschiednen Drüsenformen. Würzburg 1878.

2 Klein, Quarterly journal of microscopical science. N. S. XIX. p. 145.

3 Pflüger, Stricker's Gewebelehre S. 327. Leipzig 1871.

ducte nicht der Drüsen selbst, sondern einer catarrhalischen oder entzündlichen Reizung ihres Ganges, hervorgerufen durch die Einwirkung der Canüle. Ich kann dieser Annahme nicht beistimmen. Denn wenn auch bei der Submaxillaris allerdings Speichelkörperchen nur selten — obschon immerhin ab und zu — sofort bei Beginn eines Reizversuches auftreten, so ist dies bei der Sublingualis der häufigere Fall. Gleich die ersten Secrettropfen pflegen mit amöboiden Zellen bevölkert zu sein, unmittelbar nach Einführung der Canüle, also zu einer Zeit, wo von einer Entzündung noch schlechterdings nicht die Rede sein kann. Die Speichelkörperchen werden natürlich um so schwerer aufzufinden sein, je grösser die Flüssigkeitsmenge, in der sie sich vertheilen. Wenn man deshalb die Submaxillaris ohne Pausen secerniren lässt, findet man sie nur spärlich und sucht oft vergeblich. Bei Unterbrechung der Absonderung oder sehr langsamer Secretion werden sie aber auch dann nicht vermisst, wenn in den Gang keine Canüle eingeführt ist. Hat man den Ramus lingualis Quinti oder die Chorda in der Paukenhöhle durchschnitten, so wimmelt am nächsten Tage das Secret von ihnen, weil sie bei der Unterbrechung der Absonderung in der Drüse sich in grösserer Menge angesammelt haben.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass ganz kürzlich Garel[1] in einer sorgsamen histologischen Arbeit, die jedoch von allen Erfahrungen physiologischer Versuche Umgang nimmt, den Randzellen-Complexen eine weitaus andere Bedeutung, als die in der obigen Darstellung entwickelte, beilegt. Seiner Ansicht nach sollen, wo auch immer in den Drüsen des Verdauungstractus granulirte Zellen vorkommen, gleichviel ob in den Speichel- oder in den Magendrüsen, diese Zellen Stätten der Fermentbildung sein. Er stellt die Randzellen der Speicheldrüsen in vollständigste Parallele mit den später zu beschreibenden Belegzellen der Magendrüsen. Allein es ist darauf einfach zu erwidern, dass diese Annahme den Thatsachen widerspricht. Denn keine der Drüsen, welche Giannuzzi'sche Randcomplexe in noch so ausgebildetem Zustande besitzen, bildet diastatisches Ferment: weder die Submaxillaris, noch die Sublingualis der Fleischfresser, noch die der Wiederkäuer oder des Pferdes u. s. f. Ebensowenig ist die Parotis der Fleischfresser, welche doch nur granulirte Zellen enthält, mit der Bildung diastatischen Fermentes betraut. Die physiologischen Hypothesen Garel's sind also trotz der Genauigkeit seiner morphologischen Untersuchungen völlig unhaltbar.

Dasselbe gilt von ähnlichen Aeusserungen Nussbaum's[2] und Bufalini's[3].

So viele Autoren sich auch gegen die Bedeutung der Randzellen als Keimlager für die Neubildung zerstörter Schleimzellen ausgesprochen haben, so hat doch Keiner derselben den positiven Nachweis einer andersartigen Function jener Gebilde beigebracht. Wenn vermuthet worden ist, dieselben möchten specifische Organe für die Wasserabsonderung sein, so kenne ich keine einzige Thatsache, welche dieser Hypothese das Wort

1 Garel, Recherches sur l'anatomie générale comparée et la signification morphologique des glandes de la muqueuse intestinale et gastrique. Paris 1879.

2 Nussbaum, Die Fermentbildung in den Drüsen S. 7. Bonn 1876.

3 Bufalini, Rendiconto delle ricerche sperimentali eseguite nel cabinetto della r. universita di Siena. 1878—1879. Secondo quadrimestre p. 30 u. 31.

redete. Entspräche sie den wirklichen Verhältnissen, so müsste die Grösse der Wasserabsonderung in den verschiednen Drüsen offenbar im Verhältniss zu der Grösse der Randzellencomplexe stehen: je entwickelter die letzteren, desto wasserreicher müsste der Speichel sein, — eine in der Erfahrung keineswegs begründete Folgerung. Denn der Sublingualspeichel ist trotz der mächtigen Lunulae der Drüse weit wasserärmer, als der Submaxillarspeichel bei der schwachen Entwicklung der Halbmonde.

FÜNFTES CAPITEL.

Bruchstücke zu einer dereinstigen Theorie der Speichelabsonderung.

I. Die Wasserabsonderung.

Eine durchgearbeitete Theorie der Wasserabsonderung in den bisher besprochenen Drüsen begegnet für jetzt noch unüberwindlichen Schwierigkeiten. Die einfachen physikalischen Vorstellungen, welche wir aus der Lehre von der Filtration, Diffusion u. s. f. zu der Analyse des Vorganges mitbringen, reichen nicht hin, um der Verwicklungen desselben Herr zu werden. Noch harrt eine Vorfrage von fundamentaler Bedeutung ihrer Erledigung, die Frage, ob die Triebkräfte für den Wasserstrom von den Drüsenzellen ausgehn oder ob ausserhalb derselben entspringende Kräfte das Wasser durch die Zellen hindurchtreiben, um die in ihnen gebildeten löslichen Substanzen auszuschwemmen.

Annahmen der letzteren Art sind oft genug gemacht worden. — Man hat die Capillardrucksteigerung, welche die Drüsenthätigkeit begleitet, als Ursache des Wasserstromes angesehen. Dass sie es nicht sei, ist oben schlagend gezeigt worden.

GIANNUZI[1] wollte die Blutdrucksteigerung in der Drüse wenigstens für einen Theil des Weges, den das Wasser von den Blutgefässen aus bis in die Drüsenräume zurücklegt, verantwortlich machen. Die Wasserabsonderung zerfalle in zwei von einander unabhängige Acte, erstens die Filtration durch die Capillarwände in die Lymphräume, zweitens die Ueberführung des Wassers aus diesen in die Drüsenräume. Die erstere sollte rein mechanische Folge der die Chordareizung begleitenden Capillardrucksteigerung, die letztere Folge

1 GIANNUZZI, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Sitzung v. 27. Nov. 1865.

der durch die Absonderungsnerven eingeleiteten Thätigkeit der Drüsenzellen sein. Es hat sich aber gezeigt [1], dass, so lange die Capillarwände sich in normalem Zustande befinden, die blosse Beschleunigung des Blutstromes durch die Drüse und die Drucksteigerung in ihren Gefässen keine vermehrte Wasserfiltration im Gefolge hat. Denn wenn man die Absonderung durch Atropin aufhebt, führt die Reizung der Chorda trotz der in ganz normaler Weise sie begleitenden Circulationsänderung in dem Absonderungsorgane keine vermehrte Lymphbildung herbei, selbst dann nicht, wenn während der die Drüsengefässe erweiternden Chordareizung der Aortendruck durch gleichzeitige Erregung des verlängerten Markes auf maximale Grösse gebracht und so der Druck in den Drüsencapillaren zu einer Höhe getrieben wird, welche während des gewöhnlichen Ablaufes des Lebens kaum erreicht werden dürfte. Die Lymphbildung steigt also bei arterieller Drucksteigerung in den Speicheldrüsen ebenso wenig, wie nach Paschutin [2] und Emminghaus [3] in dem Bindegewebe der Extremitäten; damit wird aber die Vorstellung Giannuzi's unhaltbar.

Giannuzzi hatte, um die Speichelabsonderung aufzuheben, in den Gang der Drüse behufs Zerstörung ihrer Zellen verdünnte Lösungen von Salzsäure oder von kohlensaurem Natron eingespritzt. Bei Reizung der Chorda entstand keine Absonderung mehr, aber nach kurzer Zeit ein mächtiges Drüsenödem durch Ansammlung von wässerigem Blutfiltrat in den Lymphräumen des Organes, — nach Giannuzzi ein Beweis dafür, dass die Filtration von Wasser durch die Capillarwände durch die blosse Blutstromsbeschleunigung und die sie begleitende Capillardrucksteigerung bei der Chorda-Reizung herbeigeführt werde. Allein bei Atropinvergiftung entsteht trotz noch so langer Chorda-Reizung weder eine Spur von Oedem, noch vermehrter Lymphabfluss aus der Drüse. Hat man sich von diesem negativen Resultate durch hinreichend lange Chorda-Reizung sattsam überzeugt, so kann man den vermissten Erfolg in wenigen Minuten erreichen, wenn man in die atropinisirte Drüse Soda- resp. Salzsäurelösung injicirt. Diese Flüssigkeiten wirken also auf das Entstehen des Oedems nicht durch Aufhebung der Absonderung, denn sie war ja schon vorher durch das Alkaloid aufgehoben, sondern auf irgend eine andere Weise; — ohne Zweifel durch Veränderung der Capillarwände, mit denen sie, die Drüsenwandungen durchdringend, in unmittelbare Berührung gerathen.

Von anderen Seiten ist der Versuch gemacht worden, in electrischen Strömen die Ursache der Absonderung zu sehen, wenn auch nicht gerade bei den Speichel-, so doch bei anderen Drüsen. Da die electrischen Erscheinungen der Drüsen vorzugsweise an der Froschhaut verfolgt sind, bleibt ihre eingehende Besprechung dem Abschnitte über die Hautsecretion vorbehalten; an eine Verwerthung derselben für die Theorie der

1 R. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. IX. S. 356. 1874.
2 Paschutin, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Sitzung v. 21. Febr. 1873.
3 Emminghaus, Ebenda. Sitzung v. 26. Juli 1873.

Absonderung ist vorläufig nicht im Entferntesten zu denken, so grosse Wichtigkeit sie vielleicht dereinst in dieser Beziehung erlangen werden.

Eine andere Reihe von Vorstellungen verlegt die Triebkräfte für den Wasserstrom in die Drüsenzellen selbst. Am ausführlichsten hat HERING eine derartige Theorie entwickelt[1], anknüpfend an die Absonderung in der Unterkieferdrüse des Hundes. In den Zellen derselben entstehe bei Reizung der Chorda ein Colloidstoff von sehr hohem Quellungsvermögen, das Mucin, welcher mit grosser Begierde Wasser anziehe und mit demselben eine Lösung bilde, die als Secret abfliesse. In ihrer physikalischen Einfachheit ansprechend genug und durch Diffusionsversuche mit Colloidsubstanzen, die einen sehr hohen endosmotischen Druck hervorrufen können, von HERING unterstützt, ist jene Deutung des Absonderungsvorganges dennoch unhaltbar. Denn zunächst erzeugen Drüsen, in deren Secret keine Substanz von auffallendem Quellungsvermögen nachgewiesen werden kann, wie z. B. die Parotis, einen annähernd ebenso hohen Absonderungsdruck wie die Submaxillaris. Der Gehalt des Parotidenspeichels an organischen Substanzen kann unter 0,1 % sinken, während die Absonderung lebhaft vor sich geht. Eine so geringe Menge von Albuminaten, die keineswegs besonders quellbar sind, sollte im Stande sein, verhältnissmässig so erhebliche Wassermassen durch endosmotische Anziehung in Bewegung zu setzen? — Dazu kommt, dass bei andern Drüsen (z. B. Sublingualis, Orbitalis) das Secret viel mucinreicher ist, als das der Submaxillaris, bezüglich der Absonderungsgeschwindigkeit aber weit hinter dem letzteren zurücksteht. Diese sollte aber doch, denke ich, nach HERING's Theorie mit dem Mucingehalte wachsen, sofern nicht etwa dem Wasserstrome in jenen Drüsen besondere Widerstände entgegen wirken, welche vorauszusetzen nicht der mindeste anatomische Anhalt vorliegt. Ein weiterer Beweis gegen die HERING'sche Auffassung liegt darin, dass der Quellungsquotient der Substanz der Submaxillaris[2] durch die Reizung keineswegs vergrössert wird.[3] Endlich ist auf die bereits oben erörterte Thatsache hinzuweisen, dass der Sympathicus des Hundes in der Parotis lösliche Absonderungsproducte erzeugt, ohne Wasserabsonderung herbeizuführen.

Wenn somit die auf den einfachen Vorgang der Diffusion begründete Theorie HERING's aufgegeben werden muss, so doch nicht

1 E. HERING, Ber. d. Wiener Acad. Mathem.-naturwiss. Abth. LXVI. 3. Abth. 1872. S. 83.

2 d. h. die von der Gewichtseinheit quellender Substanz aufgenommene Wassermenge.

3 R. HEIDENHAIN, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII. S. 54. 1878.

der in ihr enthaltene allgemeine Gedanke, dass die Ursache des Wasserstromes in den Absonderungszellen selbst zu suchen sei. An diesem Gedanken wird, glaube ich, jede dereinstige Absonderungstheorie festhalten müssen, wie sie sich auch später im Einzelnen gestalten mag. Jede wird die fundamentale Thatsache zu berücksichtigen haben, dass während der Absonderung aus den Blutgefässen der Drüse immer nur gerade so viel Wasser austritt, als in dem Secrete erscheint; denn niemals, bei noch so langer, selbst auf die Dauer eines ganzen Tages ausgedehnter Absonderung, wird die Drüse ödematös oder beschleunigt sich der Lymphstrom aus derselben. Nach dem Maasse der von den Zellen abgesonderten Flüssigkeitsmenge richtet sich genau das Maass der aus den Blutcapillaren filtrirenden Flüssigkeitsmenge. Diese Gleichheit der Absonderungs- und der Filtrationsmenge scheint nur erklärlich unter der Annahme, dass die Absonderung die Ursache des Wasserstromes ist, dass mit andern Worten der Wasserverlust der Zellen an das Secret in diesen eine Veränderung erzeugt, welche zu einer genauen Deckung des Verlustes aus der Umgebung führt. Bis zu einer gewissen Grenze kommt man bei der Weiterentwicklung dieses Gedankens mit rein mechanischen Vorstellungen aus, wie die folgende Erwägung ergibt. Setzen wir im Innern der Zellen zunächst der ruhenden Drüse Wasser anziehende Substanzen irgend welcher Art voraus; am natürlichsten ist es vielleicht, die Gesammtmasse des Protoplasmas selbst als die geforderte quellbare Substanz anzusehn. Die Zellen werden, da sie der Mbr. propria anliegen, zunächst aus dieser Wasser entnehmen, letztere wird ihren Verlust aus dem sie nach Aussen hin begrenzenden Lymphraume und dieser wiederum aus den Blutcapillaren decken. In dem Innern der Zellen wird das Wasser allmählich nach Maassgabe seines Eintrittes in dieselben unter wachsender Spannung versetzt, bis schliesslich letztere der Kraft, mit welcher das Wasser angezogen wird („endosmotische Kraft“ M. TRAUBE's) das Gleichgewicht hält. Von da ab wird der Wasserstrom aus den Blutcapillaren nach dem Innern der Zellen aufhören; es wird sich ein Gleichgewichtszustand herstellen, welcher so lange andauert, als die Drüse ruht. Der Leser wolle beachten, dass diese Vorstellung die den Wasserstrom bewirkende Substanz nicht erst durch die Nervenerregung entstehen, sondern bereits während des unthätigen Zustandes in den Zellen vorhanden sein lässt. Der Austritt von Wasser aus den Zellen wird durch Filtrationswiderstände verhindert, welche von der Grenzschicht des Protoplasmas ausgehen, — eine den Pflanzenphysiologen seit lange geläufige Vorstellung.

Die Nervenerregung soll nun keine andere Einwirkung haben, als die unmittelbare Folge, dass aus den Zellen nach dem Lumen des Acinus hin Wasser abgegeben wird. In Folge dieses Wasserverlustes geht die Spannung des Wassers im Innern der Zellen herunter, sie vermag der endosmotischen Kraft der Inhaltsbestandtheile der Zelle nicht mehr das Gleichgewicht zu halten; es beginnt von neuem der schon oben erörterte Wasserstrom, welcher seine letzte Quelle in den Blutcapillaren hat, um so lange fortzudauern, als die Zellen an ihrer Innenseite Wasser verlieren. Wenn nach Schluss der Nervenreizung der Wasserverlust der Zellen aufhört, steigt die Spannung in ihrem Innern bald zu einer der endosmotischen Kraft gleichwerthigen Grösse, die Wasserbewegung hört auf, die Drüse befindet sich in ihrem Ruhezustande.

Wie nun freilich unter dem Einflusse der Nervenreizung die Zellen veranlasst werden, Wasser an ihrer Innenseite zu verlieren, darüber sich eine Vorstellung zu machen ist vorläufig unmöglich. Vielleicht werden die Filtrationswiderstände, welche das in den Zellen unter hoher Spannung befindliche Wasser an der Protoplasmagrenzschicht findet, durch die Einwirkung der Nerven an der Innenseite der Zellen durch irgend eine moleculäre Umlagerung herabgesetzt; vielleicht treten an dem Protoplasma der Zellen Contractionen auf, wie bei manchen Infusorien, aus deren Leibessubstanz zu gewissen Zeiten Wasser gepresst wird, um sich im Innern derselben in Tropfenform anzusammeln (Vacuolenbildung), nur dass bei den Drüsenzellen der Austritt nicht in ihrem Innern, sondern an bestimmten Stellen ihrer Oberfläche erfolgt. Vielleicht auch entwickelt sich unter dem Nerveneinflusse in dem Protoplasma zunächst reichlich Kohlensäure, welche den Wasseraustritt aus dem Protoplasma veranlasst; denn wir wissen z. B., dass Muskeln in einer Kohlensäureatmosphäre Wasser verlieren. Es ist für jetzt unfruchtbar hier weitere Möglichkeiten auszusinnen, da keine bis jetzt sich erweisen oder widerlegen lässt. Nur so weit möchte ich die obigen Erörterungen als Anknüpfungspunkt für künftige Discussionen oder Forschungen ansehen, als sie erstens die unmittelbare Folge der Nervenwirkung in einer Wasserabgabe der Zellen sieht und zweitens auf mechanisch verständliche Weise die Grösse dieser Wasserabgabe das Maass sein lässt für die Flüssigkeitsbewegung aus den Blutcapillaren nach den Drüsenzellen, — ein durch die unmittelbar beobachteten Thatsachen mit Nothwendigkeit gefordertes Verhältniss.

Stellt man sich auf den Boden der eben entwickelten Anschauung, so fällt jede Verlegenheit fort, die Höhe des Secretionsdruckes und

seine Unabhängigkeit von dem Blutdrucke zu verstehen, wenn man die Wasser anziehende Kraft des Protoplasmas innerhalb der Grenzen sich bewegen lässt, welche PFEFFER[1] für die osmotische Druckhöhe sehr vieler anorganischer und organischer Verbindungen gefunden hat, und als austreibende Kräfte Contractionen der Zellen zu Hilfe nimmt.

Wenn ich in den voraufgehenden Zeilen mich auf das Feld blosser Hypothese begeben habe, so mag eine Entschuldigung dafür in der Ueberzeugung gefunden werden, dass für die Weiterförderung der Lehre von der Speichelabsonderung, nachdem reichlicheres thatsächliches Material, als für irgend eine andere Absonderung, gewonnen worden ist, der Versuch kaum länger umgangen werden darf, eine Vorstellung irgend welcher Art von dem Absonderungsprocesse auszubilden, welche als leitender Gesichtspunkt für fernere Forschung dienen kann. Das Wesentliche an der entwickelten Vorstellung ist allein die Verlegung der Triebkräfte für den Wasserstrom in die Zellen und die Zurückführung des gesammten Strömungsvorganges auf den Verlust des Zellprotoplasmas an Wasser als mechanische Folge dieses Verlustes, dessen Ursachen ich ganz und gar dahingestellt sein lassen muss.

Bezüglich des ersten Punctes, der Verlegung nämlich der Triebkräfte für den Wasserstrom in die Zellen, bin ich selbst früherhin zweifelhaft gewesen, weil eine thatsächliche Erfahrung sich mit jener Annahme schwer vereinigen zu lassen schien. Wenn man während der Reizung der Chorda tympani den Ausführungsgang der Unterkieferdrüse schliesst, wird die letztere schnell ödematös, weil das durch die Zellen der Acini abgesonderte Wasser in den Drüsengängen nach Aussen filtrirt, sobald die Spannung des Secretes innerhalb der Gänge eine gewisse Höhe erreicht hat. Die Läppchen und Acini der Drüse weichen auseinander, in den zwischen ihnen befindlichen Lymphspalten sammeln sich sichtbare Mengen von Flüssigkeit an. Es sollte nun, meine ich, wenn wirklich die Wasserfiltration aus den Capillaren mit Hülfe der Wasseranziehung durch irgend welche Bestandtheile der Zelle zu Stande kommt, der die Acini umspülende Flüssigkeitsvorrath mehr als genügen, um den Durst der Zellen zu befriedigen. Es müsste, scheint es, von einem gewissen Momente ab ein Kreislauf des Wassers derart sich einrichten, dass die Drüsenzellen aus den Lymphspalten ebensoviel Wasser entnehmen, als durch die Wandung der Drüsengänge in dieselben zurückkehrt. Von diesem Augenblicke ab dürfte das Oedem nicht weiter zunehmen, und doch wächst dasselbe fort und fort und erreicht zuletzt colossale Dimensionen. Diese Erscheinung schien mir jeder irgend wie gearteten Anziehungshypothese zu spotten und der Annahme einer von den Secretionszellen unabhängigen, durch die Nervenerregung gesetzten Triebkraft für den Wasserstrom das Wort zu reden. Allein es bleibt doch ein Weg zur Erklärung jenes Oedems, der mir früherhin trotz alles Suchens entgangen ist. Sobald sich das Oedem zu entwickeln beginnt, steigt die Spannung der die ganze Drüse umgebenden Bindegewebskapsel in hohem Maasse; in Folge dessen müssen die Drüsen-

1 PFEFFER, Osmotische Untersuchungen S. 72 ff. Leipzig 1877.

venen, welche die Kapsel durchbohren, an ihrer Durchtrittsstelle durch dieselbe comprimirt werden. So setzt das künstliche Filtrationsödem Erschwerung des Blutabflusses aus der Drüse und damit ein Stauungsödem, welches sich um so stärker entwickelt, als ja bei der Chorda-Reizung der capilläre Blutdruck erheblich steigt. Diese einfache Deutung des fort und fort steigenden Oedems enthebt uns der Schwierigkeit, nach Triebkräften für den Wasserstrom zu suchen, welche, ausserhalb der Zellen entspringend, das Wasser aus den Blutgefässen heraus und sofort bis in die Drüsenräume hinübertreiben müssten.

II. Kurze Uebersicht über den gesammten Absonderungsvorgang.

In kurzer Zusammenstellung, bei welcher ich jede Wiederholung von Einzelheiten vermeide, würde sich nun das Bild des Absonderungsvorganges in den Eiweiss- und den Schleimdrüsen folgendermassen gestalten.

Im Ruhezustande bildet sich aus dem Protoplasma der Drüsenzellen organisches Absonderungsmaterial, welches, in der Zelle microscopisch nachweisbar, zwar noch nicht die specifischen organischen Secretionsproducte, wohl aber Vorstufen derselben darstellt. Die ausgeruhte Zelle ist deshalb arm an Protoplasma, reich an jenen Umsetzungsproducten desselben.

In der thätigen Drüse laufen zwei Reihen von Vorgängen unabhängig von einander neben einander her, welche unter der Herrschaft zweier verschiedner Classen von Nervenfasern stehen: secretorische Fasern bedingen die Flüssigkeitsabsonderung, trophische Fasern bedingen chemische Processe in der Zelle, die theils zur Bildung löslicher Secretbestandtheile, theils zu einem Wachsthum des Protoplasmas führen.

Je nach dem Mischungsverhältniss der beiden Faserclassen in den zu jeder Drüse tretenden Nervenstämmen fliesst das Secret bei Reizung dieser Stämme schneller (cerebraler Nerv) oder langsamer (Sympathicus) und ist dasselbe ärmer oder reicher an festen Bestandtheilen. Je nach der Stärke der Reize ändert das Secret ebenfalls die Geschwindigkeit, mit der es zu Tage tritt, wie seine chemische Zusammensetzung.

Während längerer Absonderung wird der Vorrath an Absonderungsmaterialien in der Drüsenzelle schneller verbraucht, als er sich aus dem Protoplasma ersetzt; das Secret nimmt an organischen Bestandtheilen ab, die Zelle ändert ihr microscopisches Aussehn.

Zur Aenderung des letzteren trägt aber auch die Vermehrung

des Protoplasmas bei, welches in der thätigen Drüse wächst, sowie die chemische Umwandlung des Kernes, die in allen thätigen Drüsen in gleicher Weise wiederkehrt.

Die Absonderungszellen der Schleimdrüsen gehen nach längerer Thätigkeit zu Grunde; Ersatz wird durch Wucherung der Randzellen geliefert.

Die Triebkräfte für den Wasserstrom gehen ohne allen Zweifel von dem Protoplasma der Drüsenzellen aus. Wie die Einwirkung der secretorischen und der trophischen Nervenfasern zu denken sei, um die unter ihrem Einflusse stattfindenden Vorgänge einzuleiten, bedarf weiterer Untersuchung. Eine solche wird in den Kreis ihrer Erwägungen ganz besonders auch die Thatsachen der ergiebigen Kohlensäurebildung und der erheblichen Temperatursteigerung bei der Absonderung zu ziehen haben, welche vorläufig nur als Beweise für das Stattfinden lebhafter chemischer Processe in der Drüse gelten, ohne das Verständniss der in den Drüsenzellen verlaufenden Processe näher zu rücken. Darf man bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse eine Vermuthung bezüglich der Kohlensäurebildung und der sie begleitenden Wärmeentwicklung hegen, so dürften diese Processe meiner Ansicht nach nicht sowohl mit dem eigentlichen Absonderungsacte, als mit dem Wachsthum des Protoplasmas der Drüsenzellen zusammenhängen. Die Bildung von Mucin (oder Mucigen) aus Eiweiss lässt eine erhebliche Wärmeentwicklung nicht erwarten, da die Verbrennungswärme der beiderlei chemischen Verbindungen nahezu die gleiche sein wird. Dagegen wissen wir, dass bei den Wachsthumsprocessen sowohl Kohlensäureentwicklung als Wärmebildung stattfindet, wie Beobachtungen an sich entwickelnden Pflanzenkeimen, an sich entfaltenden Blüthen, an dem Hühnerei lehren. Bildung von Protoplasma in den Zellen ist aber ein wesentlichster Wachsthumsvorgang, der die absondernde Thätigkeit der Eiweiss- wie der Schleimdrüsen begleitet. Doch fühle ich wohl, dass derartige Hypothesen über die heutige Grenze des Gewussten hinausführen; ich habe daher keine Berechtigung, denselben weiter nachzugehen.

SECHSTES CAPITEL.

Die physiologische Innervation der Speicheldrüsen.

I. Die Innervationscentra.

Im gewöhnlichen Ablaufe des Lebens gerathen die Speicheldrüsen nur in Thätigkeit, wenn sensible Nerven dem centralen Ursprunge ihrer Absonderungsnerven Erregungen zuleiten, welche reflectorisch auf die letzteren übertragen werden. Die physiologische Untersuchung hat festzustellen, wo die Centralheerde der Reflexübertragung liegen, von welchen Empfindungsnerven aus und durch welche Art von Einwirkungen die Reizung gesetzt werden kann und in welcher Coordination die zur Drüse tretenden Nerven reflectorisch erregt werden.

1. Das Ganglion submaxillare.

Als einen ersten centralen Innervationsheerd sah Cl. Bernard [1] das Ganglion submaxillare an. Nach Durchschneidung des Zungenastes des Trigeminus oberhalb des Ganglion konnte er durch Reizung der Zungenschleimhaut mit Aether oder durch (electrische wie chemische) Reizung des ramus lingualis kurz vor seinem Eintritte in die Zunge noch Absonderung der Drüse hervorrufen, welche nach Abtrennung des Ganglion ausblieb. Er hielt deshalb das letztere für den Vermittler einer reflectorischen Reizung der Drüsenfasern.

Die Wichtigkeit dieser Angaben nicht bloss für die Physiologie der Speichelabsonderung, sondern in noch viel höherem Grade für die Functionen der Ganglien, hat vielfache Nachprüfungen veranlasst. Die meisten sind vollständig negativ ausgefallen; nur Schiff hat bei Benutzung grosser Hunde [2] das Thatsächliche der Bernard'schen Angaben bewahrheitet gefunden, so weit es sich um die Reizung des ram. lingualis handelt, aber den Thatsachen eine ganz andere Deutung gegeben, als ihr Entdecker. Nicht alle für die Drüse bestimmten Chordafasern treten nach Schiff unmittelbar aus dem Zungenaste des Trigeminus an das Ganglion submaxillare; ein Theil derselben läuft zunächst in jenem Nervenzweige weiter nach abwärts,

---

1 Cl. Bernard, Compt. rend. 25. Août 1862; Gaz. méd. de Paris. 3. sér. XVII. p. 560.

2 Schiff, Leçons sur la physiologie de la digestion I. p. 284 etc. 1867.

wendet 3—4 Centimeter unterhalb des Ganglions vor der Zunge um und geht rückläufig nach dem Ganglion hin. Diese rückläufigen, in ein feines Fädchen gesammelten Fasern sind es, deren Reizung trotz der Durchschneidung des Zungenastes oberhalb des Ganglions die Absonderung veranlasst. Trennt man den Zungenast kurz vor seinem Eintritte in die Zunge, oder auch nur jenes Nervenfädchen für sich, so ruft die Reizung nach einigen Tagen keine Absonderung mehr hervor, weil die rückläufigen Fasern degenerirt sind. —

2. Das verlängerte Mark.

Die anatomischen Ursprünge des Facialis und des Glossopharyngeus liegen bekanntlich in bestimmten Nervenkernen des verlängerten Markes. Daraus ergiebt sich von selbst der durch Versuche leicht zu bestätigende Schluss, dass in jenen Kernen der Med. oblongata auch die functionellen Centra für die cerebralen Absonderungsnerven jener Drüsen zu suchen sein werden. In der That kann man bei einem Thiere, dessen Grosshirn von dem verlängerten Marke durch Querdurchschneidung des pons Varoli getrennt ist, noch ergiebige Absonderung durch Reizung der Zungenschleimhaut erhalten. Directe Reizung des verlängerten Markes durch Stichverletzung führt, wie schon Cl. Bernard [1] wusste, Absonderung herbei; der Stich solle den Boden des vierten Ventrikels ein wenig hinter dem Ursprunge des nv. Trigeminus treffen. Genauere Versuche hat Loeb [2] angestellt, welche ergaben 1. dass einseitige Verletzung des Bodens des vierten Ventrikels Salivation der beiderseitigen Unterkieferdrüse und der gleichseitigen Ohrspeicheldrüse hervorruft, während die andersseitige Parotis wenig oder gar nicht in Thätigkeit tritt; 2. die Absonderung um so reichlicher ist, je vollständiger die Kerne und centralen Bahnen der Absonderungsnerven in den Bereich der Verletzung fallen; andernfalls ist sie gering oder fehlt selbst ganz.

Wenn nach diesen Beobachtungen die cerebralen Absonderungsnerven ihre Centra im verlängerten Marke haben, so ist dasselbe durch Grützner & Chlapowski [3] auch für diejenigen Secretionsfasern nachgewiesen worden, welche auf der Bahn des Sympathicus zur Unterkieferdrüse gelangen; denn Reizung des verlängerten Markes ruft noch nach Trennung der Chorda langsame Absonderung hervor, welche nach Durchschneidung des Sympathicus aufhört. —

1 Cl. Bernard, Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. I. p. 399. 1858. — Leçons de physiologie expérimentale. II. p. 80. 1856.

2 Loeb, Eckhard's Beitr. z. Anat. u. Physiol. V. S. 20. 1870. — Vgl. auch IV. S. 191. 1869.

3 Grützner & Chlapowski, Arch. f. d. ges. Physiol. VII. S. 527. 1873.

3. Graue Hirnrinde.

Die Speichelcentra des verlängerten Markes stehen in Verknüpfung mit gewissen Puncten der grauen Hirnrinde. BOCHEFONTAINE[1] hat gezeigt, dass bei Reizung einzelner Stellen derselben die beiderseitigen Unterkieferdrüsen in lebhafte Thätigkeit gerathen; die wirksame Gegend ist vor, unter und hinter dem Sulcus cruciatus gelegen (Punkt 1, 2, 3, 4 des FERRIER'schen Schema's und ein dem Puncte 4 correspondirend gelegner Punct hinter dem Sulcus). Schwächer wirksam ist die Ursprungsstelle des Lobus olfactorius. Wenn FERRIER auch die Reizung gewisser Puncte der Dura mater von Erfolg begleitet sah, so kann es sich dabei natürlich nur um Reflexwirkung handeln. Die Absonderung wird verlangsamt nach Durchschneidung der Chorda und ganz aufgehoben nach gleichzeitiger Trennung des Sympathicus.

Gleichzeitig mit der Absonderung tritt beträchtliche Erhöhung des Blutdruckes ein; bei nicht curarisirten Thieren wird die Reizung von epilepsieähnlichen Krämpfen begleitet, welche dieselbe lange überdauern. Bei mehrfacher Wiederholung ist mir die Frage nahe getreten, ob jene weit verbreitete Erregung von motorischen, vasomotorischen und secretorischen Fasern nicht auf einem gemeinschaftlichen Grunde beruhe, auf Anämie des verlängerten Markes, herbeigeführt durch tonischen Krampf seiner Gefässe.

II. Veranlassungen zur Thätigkeit der Speichelcentra.

Ihre normalen Erregungen fliessen den Speichelcentren durch die sensibeln Nerven der Mundhöhle zu. Ob jede der drei grossen Speicheldrüsen durch jeden jener Empfindungsnerven in Thätigkeit versetzt werden könne, schien früherhin zweifelhaft. Nach C. RAHN[2] sollte auf die Parotis des Kaninchens nur der Glossopharyngeus einwirken, nicht aber der Ramus lingualis Trigemini. Indess hat einerseits ECKHARD[3] Parotidenabsonderung auch bei Reizung des letzteren Nerven erhalten, andrerseits haben OWSJANNIKOW & TSCHIRIEW[4] selbst von dem Ischiadicus aus die Unterkieferdrüse in Thätigkeit versetzt. Danach ist wohl eine specifische Beziehung bestimmter sensibler Nerven zu bestimmten Speicheldrüsen kaum anzunehmen.

---

1 BOCHEFONTAINE, Arch. d. physiol. norm. et pathol. 1876. p. 161. Vgl. dieses Handbuch II. Abth. 2. S. 311.

2 C. RAHN, Ztschr. f. rat. Med. I. S. 285. 1851.

3 C. ECKHARD, Experimentalphysiologie d. Nervensystems. S. 185. Giessen 1866.

4 OWSJANNIKOW & TSCHIRIEW, Mélanges biologiques du bulletin de l'académie imperiale des sciences de St. Petersburg. VIII. — P. GRÜTZNER, Arch. f. d. ges. Physiol. VII. S. 522. 1873.

Cl. Bernard[1] setzte die einzelnen Speicheldrüsen in engere Beziehung zu bestimmten Verrichtungen bei der Speiseaufnahme. Die Parotidenabsonderung werde vorzugsweise durch Kaubewegungen hervorgerufen, die Thätigkeit der Submaxillaris durch Geschmacksperceptionen, die der Sublingualis durch den Schlingact.

Allein auch diese Begrenzung der Absonderung der einzelnen Drüsen als Begleiterscheinung bestimmter Acte bei der Speiseaufnahme ist nicht haltbar. Schiff[2] hat gezeigt, dass blosse Kaubewegungen, etwa durch Holzstücke hervorgerufen, welche man einem Hunde zwischen die Zahnreihen steckt, kaum spurweise Speichelabsonderung hervorrufen, dass aber auf die Zunge gebrachte Gesckmacksreize (Essig, Weinsäure, bittre Substanzen), sowohl die Parotis als die Submaxillaris zur Thätigkeit veranlassen. Treten zu solchen Erregungen noch Kaubewegungen hinzu, so steigern diese, obschon an sich fast unwirksam, die Absonderung in hohem Maasse. Die secretorische Reaction ist aber bei jeder Art von Erregung an der Submaxillaris (des Hundes) lebhafter, als an der Parotis, weil jene Drüse die voluminösere ist.

Die Gld. sublingualis soll nach Colin[3] bei Wiederkäuern auch ausserhalb der Mahlzeiten absondern, aber allerdings während der Nahrungsaufnahme in verstärktem Maasse. Bei Hunden ist nach meinen Erfahrungen eine spontane Absonderung nicht vorhanden.

Ausser den sensibeln Nerven der Mundhöhle können aber auch die der Eingeweide, namentlich des Magens, auf die Speichelabsonderung einwirken. Injection von reizenden Flüssigkeiten in denselben (Essig, alcoholischer Pfefferauszug u. s. f.) durch eine Fistel ruft reflectorische Secretion hervor, vermittelt durch den nv. vagus, nach dessen Durchschneidung sie aufhört[4], während Reizung seines centralen Endes dieselbe lebhaft bethätigt.[5] Dass auch noch von tieferen Theilen des Darmcanals aus auf die Speicheldrüsen Einwirkung stattfinden kann, scheint die ärztliche Erfahrung zweifellos darzuthun; bei Reizung der Darmschleimhaut durch Eingeweidewürmer ist zeitweiser Speichelfluss eine häufige Erscheinung.

Unter besonderen Umständen kann, statt von sensibeln Nerven aus, eine directe Erregung der Speichelcentra stattfinden, so z. B. bei Erstickung, wie jeden in Speichelversuchen bewanderten Beobachter die tägliche Erfahrung lehrt, dass zufällige Unterbrechung der künst-

1 Cl. Bernard, Leçons de physiologie experimentale II. p. 45. 1856.
2 Schiff, Leçons sur la physiologie do la digestion I. p. 186. 1867.
3 Colin, Traité de physiologie comparée des animaux. I. p. 604. 1871.
4 Oehl, Compt. rend. LIX. p. 336.
5 Cl. Bernard, Leçons de physiologie. II. p. 80. 1856.

lichen Athmung der Thiere sofort durch profusen Speichelfluss signalisirt wird.

Wie die Thätigkeit vieler, so kann auch die der Speichelcentra durch sensible Erregungen von gewisser Stärke herabgesetzt oder selbst vollständig gehemmt werden. Pawlow[1] sah die durch behinderte Athmung oder durch Curarainjection hervorgerufene Absonderung sich mindern oder selbst ganz stocken, wenn der Ischiadicus durch Ströme von einer gewissen geringen Intensität gereizt oder die Eingeweide durch Oeffnen der Unterleibshöhle und Hervorziehen von Darmschlingen ungewöhnlichen Erregungen ausgesetzt wurden.

Obgleich die Einwirkung der Gifte auf die Functionen der Organe eigentlich dem Gebiete der Toxicologie angehört, sei hier doch der interessanten Beziehungen gewisser Narcotica zu der Speichelabsonderung gedacht. Die Gifte können entweder dem Gesammtkreislaufe einverleibt, oder, was für manche Fälle zweckmässiger ist, unmittelbar in die Blutgefässe der Drüse gebracht werden. Um das letztere mit voller Sicherheit zu bewerkstelligen, ist eine ziemlich umständliche Operation nothwendig, denn es kommt darauf an, den Blutstrom in dem Absonderungsorgan — die Versuche sind fast alle an der Submaxillaris des Hundes angestellt worden — vollständig zu beherrschen. Zu diesem Zwecke müssen, wenn die Beobachtung an der Submaxillaris einer Seite geschieht, beide Art. subclaviae oder vertebrales und die Carotis der andern Seite geschlossen werden, so dass die Drüse nur von der gleichseitigen Carotis aus mit Blut versorgt wird. In die Submaxillaris treten regelmässig mehrere Arterien: die grösste entspringt aus der Art. submentalis und geht zu dem Hilus des Organes, ein bis zwei kleinere treten in den äussern Rand resp. die untere Fläche. Die Injection der Giftlösung geschieht von der Submentalis aus in die Hilusarterie. Zur Art. submentalis gelangt man in folgender Weise: Man verfolgt den Drüsengang bis zu derjenigen Stelle, wo er unter den M. digastricus tritt, um sich jenseits desselben in den Hilus einzusenken. Nach vorgängiger Zerreissung des Bindegewebes zwischen Gang und Muskel wird der letztere zwischen zwei Ligaturen durchschnitten und zurückgeschlagen; unter dem vorderen Muskelstück liegt, von wenig Bindegewebe bedeckt, die gesuchte Arterie. Sie wird centralwärts bis jenseits des Ursprunges der Hilusarterie freigelegt; in das peripherische Ende wird, mit der Mündung stromaufwärts gerichtet, die Injectionscanüle eingelegt. Bevor die Injection geschieht, wird sowohl die Carotis geschlossen, um der Drüse alles Blut zu entziehen, als die Submentalis jenseits der Hilusarterie geklemmt, um dem Gifte als einzigen Weg die letztere Arterie anzuweisen. Sofort nach der Injection wird der Blutstrom zur Drüse wieder freigegeben, so dass die Unterbrechung desselben nur wenige Secunden währt.

Atropin vernichtet die Einwirkung der cerebralen Absonderungsfasern auf die Drüse, während die vasodilatatorischen Fasern der Chorda ganz unbeeinflusst bleiben. Ebenso bleiben die Absonderungsfasern des Sym-

1 Pawlow, Arch. f. d. ges. Physiol. XVI. S. 272. 1878.

pathicus intact. Bei der Katze wird nach LANGLEY [1] der Sympathicus ebenfalls gelähmt, wenn man zu sehr hohen Dosen fortschreitet, während beim Hunde dieser Forscher durch 15 Mgrm. Atropin Lähmung der Chorda, aber noch nicht durch 100 Mgrm. Lähmung des Sympathicus erzielte. Es ergiebt sich aus jenen Beobachtungen 1. dass nicht die secernirenden Zellen es sein können, welche von dem Gifte ausser Function gesetzt werden, denn der Sympathicus bleibt ja wirksam; 2. dass die Verknüpfung der secretorischen Fasern der Chorda mit den Drüsenzellen eine andere sein muss, als die Verbindung der secretorischen Sympathicusfasern mit denselben.

Die lähmende Wirkung des Atropin kann durch Physostigmin, trotz der Einwendungen ROSSBACH's [2], wieder beseitigt werden [3]. Wenn man in die Vena femoralis eine für die Lähmung der beiderseitigen cerebralen Absonderungsnerven ausreichende Atropin-Menge injicirt, darauf von der Art. submentalis aus in die Submaxillaris der einen Seite eine ausreichende Quantität Physostigmin, wird die diesseitige Chorda wieder wirksam, während die andersseitige im gelähmten Zustande verharrt.

Das Physostigmin für sich wirkt erregend auf das Centrum der secretorischen Chorda-Fasern, denn nach Injection in das Blut tritt Absonderung ein, so lange dieser Nerv intact ist.[4] Gleichzeitig wirkt das Gift auf die gefässverengenden Fasern der Drüse. Denn bei durchschnittener Chorda wird der Blutstrom in derselben verlangsamt oder selbst aufgehoben, bei grösseren Dosen auf solche Dauer, dass auch die Einwirkung der Chorda erlischt, weil die Drüse erstickt. Die Einwirkung ist theils eine centrale, theils eine peripherische, denn Durchschneidung des Sympathicus verringert sie zwar dem Grade nach, hebt sie aber keineswegs ganz auf. Ebensowenig kommt es zu so hochgradiger Gefässverengerung, wenn der Physostigmin-Injection die Einverleibung von Atropin vorausging.

Nicotin [5] wirkt in kleinen Dosen erregend auf die Absonderungsnerven, und zwar sowohl auf ihr centrales, als auf ihr peripherisches Ende, in grösseren Mengen lähmend. Denn nach Injection (von 3 Ccm. einer Lösung, die auf 100 Ccm. 8 Tropfen Nicotin enthält) in das Blut tritt, wenn die ersten Mengen des Alcaloids in die Drüse gelangen, lebhafte Absonderung ein, stärker, wenn die Chorda intact, als wenn sie durchschnitten worden ist; sind nach einiger Zeit reichlichere Giftquantitäten zur Drüse gelangt, so hört die Secretion auf; gleichzeitig ist auch Reizung der Absonderungsfasern unwirksam geworden. Die Lähmung fällt ungefähr in die Periode der Allgemeinwirkung des Giftes, wo nach anfänglicher starker Pulsverlangsamung die Herzfrequenz bedeutend in die Höhe gegangen ist. Etwa 15—20 Minuten später, nachdem das flüchtige Narcoticum zum grössten Theile eliminirt worden ist, beginnt von Neuem

1 LANGLEY, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut zu Heidelberg. I. S. 478. 1878.

2 ROSSBACH, Verhandlungen der phys.-med. Gesellschaft zu Würzburg. N. F. VII. S. 239. 1874.

3 R. HEIDENHAIN, Arch. f. d. ges. Physiol. IX. S. 335. 1874.

4 PRÉVOST sah auch noch nach durchschnittener Chorda Absonderung eintreten.

5 R. HEIDENHAIN, Arch. f. d. ges. Physiol. V. S. 315. 1872.

Absonderung, ohne dass vorläufig die Reizung der Absonderungsnerven wieder wirksam geworden wäre. Erst nach weiteren 5—10 Minuten ruft die Chorda Beschleunigung der Absonderung und noch etwas später auch Beschleunigung des Blutstromes hervor. Um diese Zeit hat auch der Sympathicus seine vorher eingebüsste Erregbarkeit wieder erlangt.

Das interessanteste und räthselhafteste aller Drüsengifte, das Pilocarpin, bewirkt in kleinen Dosen [1] (0,001 Gr.) in das Blut injicirt Speichelfluss auch noch nach Durchschneidung der beiderlei Absonderungsnerven. Reizung der Chorda beschleunigt den Blutstrom, wie die Absonderung, treibt letztere aber doch nicht zu der Höhe, wie im Normalzustande; ebenso wirkt der Sympathicus mit verringerter Energie. Bei grösseren Dosen tritt die Herabsetzung der Erregbarkeit immer mehr hervor; bei Injection von 0,1 Grm. in die Gefässe der Drüse selbst tritt nach vorgängiger starker Reizung vorübergehende Lähmung, bei Anwendung noch grösserer Mengen (0,2 Grm.) von vornherein Lähmung nicht bloss der secretorischen, sondern auch der Gefässfasern ein. — Die Atropin-Lähmung kann durch Pilocarpin beseitigt werden.

Dem Pilocarpin in jeder Beziehung ähnlich verhält sich das Muscarin [2].

III. Coordination der Thätigkeit der Drüsennerven.

Wenn ich den Nervenstamm einer Extremität mit electrischen Strömen tetanisire, gerathen die gesammten Muskeln derselben in tonische Contraction; bei Erregung durch den Willen oder durch Reflexreize treten die physiologisch zusammengehörigen Muskelgruppen in eine nach bestimmtem Plane ablaufende und auf einen bestimmten Zweck hinführende Thätigkeit, welche im Gegensatze zu jener tumultuarischen, ungeordneten eine coordinirte genannt wird.

Die Stämme der Drüsennerven führen den Absonderungsorganen Fasern verschiedener Art zu: Gefässfasern, trophische und secretorische Fasern. Wird einer jener Stämme der electrischen Reizung unterworfen, so betrifft diese alle jene Faserclassen gleichmässig und versetzt sie in den Zustand tetanischer Thätigkeit. Ob bei der normalen Erregung durch die Centralorgane dasselbe der Fall oder ob nicht vielmehr hier ähnlich, wie bei der physiologischen Thätigkeit der Muskelnerven, in gewissem Sinne eine Coordination stattfinde, lässt sich nicht von vornherein beurtheilen, sondern nur durch den Versuch entscheiden. Möglich, dass bei der centralen Erregung die verschiedenen Faserclassen in ganz andern Combinationen oder doch in ganz anderm quantitativen Verhältnisse zur Geltung kommen, als bei der künstlichen electrischen Erregung. Diese bisher kaum auf-

1 Die ausführlichsten Untersuchungen über dieses Alcaloid rühren von Langley her: Journ. of anat. and physiol. XI. p. 173. 1877. — Journ. of physiol. I. 1878. p. 339.

2 Prévost, Arch. de physiol. 2. série. IV. p. 801. 1878.

geworfene Frage der Beantwortung näher zu führen, habe ich eine Reihe von Versuchen angestellt, welche folgende Resultate ergaben[1]:

1. Durch Reizung sensibler Nerven (z. B. des Ischiadicus) werden reflectorisch sowohl die secretorischen, als die trophischen Fasern der Chorda erregt. Denn man erhält aus der Gld. submaxillaris, wenn der Sympathicus durchschnitten ist, bei Reizung des Ischiadicus Speichel, der, wenn die sensible Reizung verstärkt wird, nicht bloss schneller fliesst, sondern auch reicher an organischen Bestandtheilen wird. Letzterer Umstand beweist die Mitwirkung der trophischen Fasern.

2. Auf reflectorischem Wege werden die secretorischen Fasern des Sympathicus nicht in Erregung versetzt, denn nach Durchschneidung der Chorda lässt sich auf dem Wege des Reflexes keine Absonderung erzielen.[2]

3. Dagegen werden die trophischen Fasern des Sympathicus reflectorisch erregt. Wenn man bei einem Hunde einerseits den Sympathicus durchschneidet und dann beide Drüsen durch Reizung des Ischiadicus zur Absonderung veranlasst, so ist das Secret der sympathisch gelähmten Seite constant an organischen Bestandtheilen ärmer, als das Secret der normal innervirten Drüse. Dieser Unterschied kann nur auf Mitwirkung der trophischen Fasern des Sympathicus auf der letzteren Seite beruhen.

4. Bei Athmungssuspension fällt die Secretionsgeschwindigkeit viel geringer und der Gehalt des Speichels an organischen Bestandtheilen viel höher aus, als bei selbst starker reflectorischer Reizung; der Unterschied ist bei erhaltenem Sympathicus grösser, als nach Durchschneidung desselben, fällt aber auch hier nicht ganz fort. Es werden mithin durch die Erstickung die trophischen Fasern relativ stärker und die secretorischen relativ schwächer erregt, als auf dem Wege des Reflexes.

IV. Cl. Bernard's paralytische Absonderung.

Gegenüber der Thatsache, dass unmittelbar nach Durchschneidung der zur Unterkieferdrüse tretenden Nerven die Absonderung des Organes vollständig stockt, erscheint die Beobachtung Cl. Bernard's[3] im höchsten Grade paradox, dass zwei bis drei Tage nach jener Operation die Drüse continuirlich abzusondern beginnt und

1 Diese Versuche sind bisher noch nicht veröffentlicht worden.

2 Bei dieser Beobachtung muss man sich davor hüten, sich durch Auspressen kleiner Speichelmengen vermöge reflectorischer Contraction benachbarter Muskeln aus der Drüse täuschen zu lassen.

3 Cl. Bernard, Journ. de l'anat. et d. physiol. 1864. p. 507.

Wochen hindurch in dieser Thätigkeit fortfährt. So richtig die Thatsache, so schwierig ihre Deutung. Die Verhältnisse, welche die sogenannte paralytische Absonderung begleiten, geben bis jetzt kaum einen Anhalt zu einer solchen.

Die Absonderung beginnt ungefähr 24 Stunden nach Durchschneidung des cerebralen Absonderungsnerven, gleichviel ob der Drüsenast selbst unterhalb des Ganglions oder ob der Ramus lingualis Trigemini oberhalb desselben oder ob die Chorda in der Paukenhöhle getrennt wird. Da bei dem letzteren Verfahren jede Insultation der zu der Drüse gehörigen Theile, namentlich auch ihres Ausführungsganges, ausgeschlossen ist, kann die Absonderung nicht von einer entzündlichen Reizung des letzteren herrühren; gegen eine solche Annahme spricht auch schon die lange, über mehrere Wochen nach der Operation sich erstreckende Dauer der Secretion.

Für den Eintritt derselben ist es gleichgültig, ob der Sympathicus erhalten oder gleichzeitig mit dem cerebralen Absonderungsnerven durchschnitten worden ist.

Die paralytische Absonderung ist stets eine sehr langsame. Am trägsten bei ihrem Beginne, nimmt die Ergiebigkeit derselben in der ersten Woche nach der Nerventrennung allmählich zu, so dass nach 7—8 Tagen im Durchschnitte alle 20—22 Minuten ein Tropfen aus der im Ausführungsgange liegenden Canüle entleert wird. Nach etwa drei Wochen sinkt die Secretionsgeschwindigkeit merklich.

Cl. Bernard giebt an, dass die paralytische Absonderung sich erst zeige, wenn die Drüsenfasern nach der Continuitätstrennung unerregbar geworden seien. Nach meinen Erfahrungen ist diese Behauptung unzutreffend. Ist die Chorda in der Paukenhöhle getrennt worden, so findet man nach 3—4 Tagen die paralytische Absonderung im vollen Gange, zu einer Zeit, wo Reizung des Drüsenastes noch starke Beschleunigung derselben hervorruft, obschon die Beschleunigung des Blutstromes fehlt. Die Gefässfasern der Chorda scheinen also früher ihre Erregbarkeit einzubüssen, als die Absonderungsfasern.

Reizung des Sympathicus führt an einer Drüse, welche nach Durchschneidung der Chorda in den Zustand stetiger Absonderung gerathen ist, vorübergehende Beschleunigung derselben herbei, auf welche bald ein so langer Stillstand folgt, dass die Thätigkeit der Drüse ganz erloschen scheint.

Die paralytische Drüse verliert mit der Zeit erheblich an Umfang, gewinnt im frischen Zustande ein wachsgelbliches Aussehn und zeigt bei der microscopischen Untersuchung ein unverkennbar ver-

ändertes Verhalten. Zwischen zahlreichen Acinis, deren Zellen den Bau der Zellen unthätiger Drüsen besitzen, liegen zerstreut andere von der charakteristischen Form der Acini thätiger Drüsen, in denen Schleimzellen von gewöhnlichem Habitus nicht vorhanden sind.

Das Interesse an der besprochenen eigenthümlichen Absonderungsweise liegt ganz wesentlich in den Ursachen, welche dieselbe bedingen. Wir befinden uns in dieser Beziehung völlig im Unklaren. Die Bedingungen müssen sich in der Drüse selbst entwickeln, sie müssen ferner erst allmählich im Laufe der Zeit entstehn, da nach der Nerventrennung mindestens 24 Stunden verstrichen sind, bevor die Absonderung beginnt. Einen vorläufigen Gesichtspunkt für fernere Untersuchung scheint mir folgende Beobachtung abzugeben. Wenn man den Ausführungsgang der Gld. submaxillaris unterbindet, findet man nach 18—24 Stunden die Drüse in stetiger Secretion begriffen, welche auch nach Trennung ihrer Nerven fortdauert und sich durch Reizung derselben beschleunigen lässt. Es tropft, wie bei der paralytischen Absonderung, ein dünner, an amöboiden Körperchen überaus reicher Speichel in langsamer Folge ab. Diese, wie die paralytische, Absonderung haben einen Umstand gemein: nach der Durchschneidung der Nerven wie nach der Unterbindung des Ganges stockt das in den Drüsenräumen vorhandene Secret, während im Normalzustande bei den häufigen Anlässen zur Secretion das bereits fertig vorhandene Absonderungsproduct häufig durch neugebildetes verdrängt wird. Es wäre denkbar, dass irgend welche Zersetzungen des stagnirenden Secretes Veranlassung zur Reizung der secernirenden Elemente gäben. Doch sehe ich in dieser Hypothese nichts mehr, als einen Fingerzeig für künftige Forschung.

Noch weniger einer Deutung zugänglich ist die constante Erfahrung, dass bei Thieren, deren eine gld. submaxillaris durch Trennung ihrer Nerven in den Zustand paralytischer Absonderung gerathen ist, die entsprechende andersseitige Drüse ebenfalls stetig absondert und sich darin durch Durchschneidung ihrer Nerven nicht stören lässt. Der Speichel dieser Seite ist der normalen Flüssigkeit ähnlicher, als der andersseitige, stärker mucinhaltig und weniger reich an amöboiden Körperchen. Diese „Sympathie" beider Drüsen ist vorläufig ein völlig unlösbares Räthsel.

Eine ähnliche Erscheinung, wie die anhaltende geringgradige Absonderung der Speicheldrüsen nach Durchschneidung der Chorda ist vielleicht das Auftreten fibrillärer Zuckungen in der Zunge nach Durchschneidung des Hypoglossus[1], welches kürzlich Bleuler & Lehmann[2] genauer untersuchten. Bei der Dunkelheit des letzteren Vorganges ist er aber freilich nicht im Stande, aufklärende Winke über den ersteren zu geben.

1 Schiff, Lehrbuch der Muskel- und Nervenphysiologie. Lahr 1858—59. S. 177.
2 Bleuler & Lehmann, Arch. d. ges. Physiol. XX. S. 354. 1879.

Anhang zu dem ersten Abschnitte.

Die Thränendrüse.

Wenn ich dieses Organ in einen Anhang zu dem voraufgehenden Abschnitte verweise, so liegt der Grund theils darin, dass jene Drüse in ihrem Baue und in ihren Absonderungsverhältnissen, soweit diese bekannt, ganz und gar an die Eiweissdrüsen sich anschliesst. —

Bezüglich des Baues brauche ich der allgemeinen Schilderung der letzteren Drüsenclasse kaum mehr hinzuzufügen, als dass in den Ausführungsgängen die eigenthümliche Formation der Stäbchenepithelien nirgends aufzufinden ist. Bezüglich der Zellen der Acini und ihrer Membrana propria kann nach den Schilderungen Boll's[1] auf das früher Mitgetheilte verwiesen werden.

Ueber die Absonderungsnerven der Thränendrüse geben Versuche von Herzenstein[2], Wolferz[3] und Demtschenko[4] Aufschluss. Die stärkste Absonderung ruft Reizung des Nv. lacrymalis Trigemini hervor, schwächere der Subcutaneus malae (dessen Einfluss von Demtschenko ganz bestritten wird). Von der Reizung des Sympathicus sah Herzenstein nur einen schwankenden Erfolg, die beiden andern Forscher vermissten niemals deutliche Vermehrung der Thränenabsonderung, auch dann nicht, wenn vorher der Ram. lacrymalis durchschnitten worden war. Die Sympathicusthränen werden von Demtschenko als trübe beschrieben, im Gegensatze zu den hellen, klaren Trigeminusthränen.

Nach Durchschneidung des cerebralen Absonderungsnerven sah Herzenstein in einigen Tagen continuirliche Absonderung eintreten.

Reflectorische Absonderung wird durch Reizung aller sensibler Hirnnerven wie der obern spinalen Nerven, dagegen nicht (nach Demtschenko) von den tiefern Spinalnerven aus hervorgerufen. Bei Reizung eines Auges durch helles Sonnenlicht tritt beiderseitige Secretion ein. —

Wie die Eiweissdrüsen im Allgemeinen, so zeigt auch die Thränendrüse nach anhaltender Thätigkeit Veränderungen ihrer Zellen.[5] Während dieselben an Alcohol-Carminpräparaten im Ruhezustande mässig getrübt erscheinen, glatte oder unregelmässig zackige Kerne sehen lassen, sind sie nach längerer Absonderung im Ganzen verkleinert, sehr stark getrübt, ihre Kerne rund, — lauter Analogien mit der Parotis, welche darauf hinweisen, dass der Absonderungsvorgang in den beiderlei Drüsen der gleiche ist.

---

1 Boll, Arch. f. microsc. Anat. IV. S. 146. 1868.
2 Ulrich Herzenstein, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1867. S. 651.
3 R. Wolferz, Experimentelle Untersuchungen über die Innervationswege der Thränendrüse. Diss. Dorpat 1871.
4 J. Demtschenko, Arch. f. d. ges. Physiol. VI. S. 191. 1872.
5 Reichel, Arch. f. microsc. Anat. XVII. S. 12. 1879.

ZWEITER ABSCHNITT.

DIE ABSONDERUNGSVORGÄNGE IM MAGEN.

ERSTES CAPITEL.

Der absondernde Apparat im Ruhezustande.

I. Allgemeine Zusammensetzung desselben.

Die Schleimhaut des Magens zerfällt in zwei wesentlich verschiedene Abschnitte: die Gegend des Pylorus einerseits, andrerseits die Gegend der Curvaturen und des Fundus, welche letztere ich im Interesse der Kürze und gemäss einer in der Literatur bereits eingebürgerten Gewohnheit schlechtweg als Fundusschleimhaut bezeichnen will. Beide Abschnitte unterscheiden sich schon für das blosse Auge theils durch ihre Farbe, theils durch ihre Faltenbildungen.

Die Pylorusgegend hat stets ein blasses, weisses Aussehn; sie bildet wenig zahlreiche hohe Falten, welche sich selten mit einander verbinden.

Das übrige Schleimhautgebiet hat eine röthlichgelbe oder röthlichgraue Färbung, zahlreichere und ein unregelmässiges Netzwerk bildende Falten.

Abgesehen von den groben Faltungen der Schleimhaut kommen überall feinere, mit unbewaffnetem Auge nicht mehr deutlich sichtbare, netzartig angeordnete Fältchen zweiter Ordnung vor, zwischen denen die Schleimhaut Einsenkungen, Gruben oder Furchen [1] bildet, welche an ihrem Grunde die schlauchförmigen Magendrüsen aufnehmen (stomach cells Bowman [2]; Drüsenausgänge Heidenhain [3]).

Die Schleimhaut besitzt einen dreifachen Absonderungsapparat:

---

1 Ueber die Verschiedenheiten dieser Falten- und Furchenbildungen bei verschiedenen Thieren vgl. Rollet, Untersuchungen aus dem Institute für Physiologie und Histologie in Graz. II. S. 182. 1873.

2 Bowman, Physiological anatomy. II. p. 192. London 1856.

3 Heidenhain, Arch. f. microsc. Anat. VI. S. 371. 1870.

1. Das cylindrische Oberflächen-Epithel;
2. Die Drüsen der Pylorusschleimhaut;
3. Die Drüsen der Fundusschleimhaut.

Für eine richtige Beurtheilung der Absonderungsvorgänge ist es wichtig, die relative Mächtigkeit jener drei Bildungsstätten von Absonderungsproducten in den verschiedenen Gegenden des Magens ins Auge zu fassen.

Das Oberflächenepithel kleidet nicht bloss die gesammte freie Fläche, sondern auch die Schleimhautgruben aus. Die letzteren sind nun in den verschiednen Gegenden von sehr wechselnder Tiefe. In der Pylorusgegend senken sie sich bis zur Hälfte der Gesammtdicke der Schleimhaut und oft tiefer ein; an den sonstigen Stellen beanspruchen sie nur ein Achtel bis ein Zehntel des Schleimhautstratums. Daraus folgt, dass die Flächeneinheit der freien Magenfläche in der Pylorusgegend bei Weitem mehr Epithelelemente, dagegen bei Weitem weniger Drüsensubstanz deckt, als in der Fundusregion.

Die Masse der Drüsensubstanz wird aber in der ersteren Gegend noch durch einen andern Umstand stark beschränkt. Die einzelnen Drüsenschläuche sind hier durch sehr reich entwickeltes, im Fundus nur durch so spärliches Bindegewebe von einander getrennt, dass sie auf Längsschnitten der Schleimhaut fast unmitfelbar an einander zu stossen scheinen. Wenn nach Durchsicht zahlreicher microscopischer Präparate eine Schätzung gestattet ist, so würde ich auf die Gewichtseinheit der Pylorusschleimhaut höchstens ein Viertel, auf die der Fundusschleimhaut mindestens sieben Achtel Drüsensubstanz rechnen.

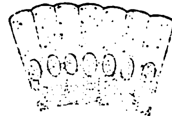
Diese wichtigen Verhältnisse sind oft verkannt worden. So sagt KÖLLIKER [1] die Schleimhaut des Magens sei am dünnsten in der Cardia, am dicksten im Pylorustheile, ein Verhalten, welches einzig und allein auf Rechnung der Drüsenlage zu setzen sei, indem Epithel- und Muskellage überall fast dieselbe Dicke haben. Nichts ist unrichtiger als diese letztere Behauptung, denn die eigentliche Drüsenlage des Pylorus ist ausnahmslos sehr viel niedriger als die des Fundus. Die KÖLLIKER'sche Angabe hätte nur dann einen richtigen Sinn, wenn man die Drüsenausgänge (Magengruben) zu den wirklichen Drüsen rechnen wollte; sie gehören aber ihrer Epithelbekleidung nach der Schleimhautoberfläche an. Hätte man die verschiedne Mächtigkeit der Drüsensubstanz in den verschiednen Schleimhautregionen im Auge gehabt, so würde man es stets als selbstverständlich angesehen haben, dass gleich grosse Schleimhautstücke vom Fundus und vom Pylorus, mit Salzsäure infundirt, sehr ungleich wirksame Pepsinlösungen geben.

1 KÖLLIKER, Microscopische Anatomie. II. 2. S. 138. Leipzig 1854.

II. Das Oberflächenepithel.

Obschon mit der Function der Schleimabsonderung betraut, zeigen die Zellen dieses Epithels andre Charaktere, als die schleimbereitenden Zellen der eigentlichen Schleimdrüsen. (Vergl. den ersten Abschnitt.) Die Unterschiede liegen theils, was weniger wesentlich ist, in der Form: sie ist für die in Rede stehenden Epithelzellen eine cylindrische, für die Zellen der Schleimdrüsen (s. in dem ersten Abschnitte die Beschreibung derselben) eine von der Cylindergestalt durchaus verschiedene. Die wichtigeren Unterscheidungsmerkmale beziehen sich auf die innere Constitution der Zelle.

Die Zellen des freien Oberflächenepithels zeigen, auf dem Querschnitte der frischen Schleimhaut eines hungernden Hundes ohne allen Zusatz untersucht, ein fast homogenes, mattglänzendes Aussehen, nur spärliche feine Körnchen in ihrem Innern und erscheinen im Ganzen hell genug, um ihre Grenzen gegen einander scharf hervortreten zu lassen, — ganz im Gegensatze zu den Zellen einer Schleimdrüse, die von dunkel contourirten bläschenartigen Bildungen so dicht durchsät sind, dass ihre Grenzen kaum hier und da angedeutet erscheinen. Die freie Basis jeder Epithel-Zelle ist durchaus scharf umrissennund zeigt nicht selten einen freilich immer nur sehr niedrigen glänzenden Saum, ähnlich den Zellen des Dünndarmepithels bei gewissen Verdauungszuständen. Während an der Mantelfläche jeder einzelne Cylinder von einer leicht isolirbaren selbständigen Membran umkleidet ist, fehlt diese an der Basis. Doch setzt sich auch hier der Zellinhalt mit so scharfer Grenze nach aussen hin ab, dass der Eindruck des Geschlossenseins der Zelle entsteht.



26.

Fig. 26. Epithel der Magenoberfläche, frisch.

Das geschilderte Aussehen zeigt in dem nüchternen Magen die grosse Mehrzahl der Zellen; an manchen Stellen aber treten Abweichungen davon auf. Die Zellen sind von der freien Basis her ausgehöhlt, so dass ihr oberer Theil wie leer erscheint, gleich halbgefüllten Düten mit freier Eingangsöffnung. Der geschlossene und der offene Zustand entspricht nicht besonderen Arten von Zellen, sondern nur verschiednen functionellen Zuständen, der erste Zustand der Ruhe, der zweite vorgeschrittener Absonderungsthätigkeit.

Einen weiteren Einblick in die Structur der Epithelzellen ergiebt ihre Behandlung mit verschiednen chemischen Agentien.

Schon destillirtes Wasser verhält sich ihnen gegenüber nicht als indifferente Flüssigkeit; dasselbe führt einen langsamen Quellungsprocess des Zellinhaltes herbei. Dieser wölbt sich an der freien Basis halbkuglig hervor; es tritt ein heller Schleimtropfen heraus, nach aussen hin sich mit zarter Grenzlinie absetzend, der sich allmählich auch nach dem Zelleninnern hin vergrössert, so dass das obere Ende der Zelle hell durchsichtig erscheint und sich allmählich entleert. Beschleunigt wird dieser Quellungsprocess durch Zusatz sehr geringer Mengen von Alkalien oder von Säuren zu dem Wasser (Essigsäure oder Salpetersäure von 0,1 %). Der untere Theil der Zelle erscheint dabei stärker granulirt. — Bei Einwirkung concentrirter Essigsäure gleichviel auf die frische oder die in Alcohol erhärtete Schleimhaut quellen die Zellen nicht bloss an ihrem Innenende, sondern in ihrer ganzen Substanz sehr stark auf; wegen des Widerstandes der ihre Seitenflächen umhüllenden Membran geschieht dabei ihre Volumsvergrösserung hauptsächlich in der Längsrichtung. Der hell durchsichtig gewordene Zellinhalt strömt an der Basis aus, wodurch der unter der Einwirkung des Reagens stark in die Länge gestreckte und scharf contourirte Kern sichtbar wird. Hierin liegt eine wesentliche Verschiedenheit der Epithelzellen des Magens gegenüber den Schleimzellen in den Schleimdrüsen. Wenn man nämlich einen Schnitt einer in Alcohol erhärteten Unterkieferdrüse mit concentrirter Essigsäure behandelt, schrumpfen die Zellen unter starker Trübung (Mucinfällung) in hohem Masse zusammen.


27.

Fig. 27. Epithel nach Einwirkung von Wasser.

Man darf also die physiologisch-chemische Constitution der schleimabsondernden Zellen in den Schleimdrüsen und in dem Magenepithel nicht für identisch halten. Der Process der Schleimbildung drückt sich in beiden in verschiedner Weise aus. Nach Ausweis der Reaction, welche die in Alcohol erhärteten Zellen gegen concentrirte Essigsäure zeigen, sind die Epithelzellen des Magens sehr viel reicher an Albuminaten, als die der Schleimdrüsen. Dass in der That nur der Unterschied des Eiweissgehaltes jene Reactionsverschiedenheit bedingt, geht aus dem Verhalten solcher Schleimdrüsenzellen hervor, die in Folge anhaltender Thätigkeit an Mucin verarmt und an Albuminaten bereichert sind: hier bewirkt concentrirte Essigsäure nicht mehr Schrumpfung und Trübung, sondern Quellung und

Aufhellung. — Aber es ist noch ein zweiter Unterschied bemerkenswerth. In den Zellen der Schleimdrüse ergreift die Mucinmetamorphose den bei Weitem grössten Theil des Protoplasmas bis auf einen kleinen in der Nähe des Kernes gelegenen Rest, von welchem aus nur spärliche, sehr feine Fäden den übrigen Zellraum in netzartiger Anordnung durchziehen. In den Magenepithelien dagegen erstreckt sich die Schleimumwandlung nur auf einen mehr weniger grossen Theil des Protoplasmas an der freien Basis der Zelle. —

Die durch den verschiednen Albuminatgehalt bedingte Differenz der beiden Zellenarten zeigt sich auch in ihrem Verhalten gegen concentrirte Mineralsäuren: ein Schnitt der in Alcohol erhärteten ruhenden Gld. submaxillaris trübt sich damit kaum merklich, ein Epithelschnitt der Magenschleimhaut ausserordentlich stark.

Weitere Belehrung über die Constitution des Magenepithels erlangt man an Schnitten erhärteter Schleimhaut, die in Carmin oder Anilinbraun (Bismarkbraun) gefärbt und in Glycerin aufgehellt sind. Die Zellen der freien Oberfläche sind hier stets offene Düten, deren unteres Drittheil den gefärbten, unregelmässig geschrumpften Kern mit einer kleinen Menge ihn einhüllenden und ebenfalls gefärbten Protoplasmas enthält. Solche Durchschnitte zeigen aber ferner, dass der Charakter der Zellen sich in gewisser Beziehung in der Tiefe der Drüsenausgänge ändert. Sie erscheinen hier durchweg geschlossen, mit granulirtem, leicht gefärbtem Inhalte und mehr nach der Mitte gerücktem, rundlichem oder ovalem Kerne. In dieser Gestalt dringen die Zellen, sich immer mehr verschmächtigend, bis an die Einmündungsstelle der Drüsenschläuche heran, hier und da sogar auf eine kurze Strecke in diese selbst hinein.

Unter der Lage der Cylinderzellen hat schon Bowman, später F. E. Schulze [1] und Ebstein [2] eine zweite Lage von Zellen beschrieben, welche kleine rundliche oder ovale Elemente darstellen, nicht eine ganz continuirliche Schicht bilden und zum Ersatze zerstörter Cylinderepithelien zu dienen scheinen. [3]

Das Epithel der Magenoberfläche ist zu der noch nicht sehr weit zurückliegenden Zeit, wo man von einer Epithelzelle genug zu wissen glaubte, wenn man sie in dem hergebrachten Schema der Pflaster-, Cylinder- oder Flimmerzelle gehörigen Ortes untergebracht hatte, wenig genau untersucht worden. Die erste sorgfältigere Beschreibung finde ich

---

1 F. E. Schulze, Arch. f. microsc. Anat. III. S. 176. T. X. Fig. 6.
2 Ebstein, Ebenda. VI. S. 521. T. XXVIII. Fig. 1. 1870.
3 Vgl. auch C. Partsch, Arch. f. microsc. Anat. XIV. S. 183. 1877.

ich bei Bowman [1], der sowohl die Schleimmetamorphose wie die Abstossung der Zellen nach derselben schildert, als auch die Unterschiede der Zellen an der freien Oberfläche und in den Magengruben kennt. Die späteren Darstellungen haben der Bowman'schen längere Zeit nichts Wesentliches hinzugefügt, bis F. E. Schulze (a. a. O.) in seiner vorzüglichen Abhandlung „über Epithel- und Drüsenzellen" für die uns beschäftigenden Epithelien neue Gesichtspuncte dadurch gewann, dass er sie in Zusammenhang mit ähnlichen, ebenfalls der Schleimbereitung dienenden Epithelzellen auffasste.

Wenn neuerdings seit meiner und Ebstein's Arbeit vielfach darüber discutirt worden ist, ob jene Zellen im Ruhezustande offen oder geschlossen seien, so ist dieser Streit, wie mir scheint, wenig mehr, als ein auf einem Missverständniss beruhender Wortstreit gewesen. Ich wenigstens habe nie die Vorstellung gehabt, dass die Membran, welche die Zellen an ihrem seitlichen Umfange bekleidet, auch auf die Basis überginge und bin nie in Zweifel gewesen, dass hier die Zellsubstanz selbst die Grenze bilde. Allein es ist ein anderes, wenn diese die Zellhülle bis zur Basis ausfüllt, hier mit scharfem Rande nach Aussen abschneidend, oder wenn das freie Ende der Zelle leer ist, so dass diese eine offene und nur theilweise gefüllte Düte bildet. Den letzteren Zustand bezeichne ich als offenen, den ersteren als geschlossenen. — Aehnlich, wie ich, scheint Watney den Bau der Epithelzellen aufzufassen [2].

Vor einigen Jahren hat Biedermann [3] und später im Anschlusse an ihn Pestalozzi [4] den vorderen, leicht quellbaren Theil des Zellinhaltes für ein besonderes morphologisches Gebilde („Pfropf") erklärt, an welchem Biedermann bei einzelnen Thieren (Pelobates fuscus, Meerschweinchen) sogar eine feine Längsstreifung, herrührend von Porencanälchen, und Pestalozzi (bei Triton) eine Zusammensetzung aus Fasern beschreibt. Nach Bildern, die ich bei Triton igneus an Präparaten aus Müller'scher Flüssigkeit erhalten, kann ich mir die Beschreibung jener Forscher wohl erklären. Der sehr grosse Kern und das ihn umgebende Protoplasma, welche mindestens die hinteren zwei Dritttheile der Zelle einnehmen, setzen sich bei Triton scharf gegen den im vordern Drittheile der Zelle befindlichen, schleimig metamorphosirten Theil der Zellsubstanz ab. Die hier und da auftretenden Längsstreifen scheinen mir theils Falten der Zellmembran zu sein, theils Producte der sehr starken Quellung der schleimig metamorphosirten Zellsubstanz, wie sich aus Untersuchung frischer Zellen bei Zusatz von Wasser ergiebt.

III. Die Drüsen des Pylorustheiles.

In den Grund der tiefen Magengruben (Drüsenausgänge) der Pylorusgegend münden schlauchförmige Drüsen mit ihren verjüngten

1 Bowman, Physiological anatomy. II. p. 193. London 1856.
2 Watney, The minute anatomy of the alimentary canal. Philos. transact. CLXVI. 2. p. 471. 1876.
3 Biedermann, Sitzgsber. d. Wiener Acad. LXXI. 1875.
4 Pestalozzi, Würzburger Verh. N. F. XII. S. 92. 1878.

oberen Enden (Drüsenhals) ein, während ihre unteren breiten, nicht selten verzweigten Enden (Drüsenkörper) auf der Muscularis mucosae ruhen. Der Tunica propria dieser Schläuche, in deren structurlose zarte Grundlage sternförmige anastomosirende Zellen eingewebt sind (Henle), sitzen in einfacher Lage Zellen auf, welche früherhin ohne Weiteres als Fortsetzungen des Magenepithels beschrieben wurden. Wenn diese Drüsenzellen auch mit den Epithelialgebilden der freien Magenoberfläche eine gewisse Aehnlichkeit der äussern Form theilen, so kann diese doch nicht genügen, um daraus auf ihre morphologische Identität, noch weniger, um auf ihre functionelle Gleichwerthigkeit zu schliessen, was lange Zeit hindurch in dem Sinne geschehen ist, dass man die Pylorusdrüsen schlechthin den Schleimdrüsen zuzählte. Die Verführung hierzu lag wohl darin, dass die Pylorusgegend in der Regel von einer dickeren Schleimlage bedeckt ist, als die Gegend der Curvaturen und des Fundus. Hier, so meinte man, betheilige sich allein das Epithel an der Schleimabsonderung, dort werde sie wesentlich durch die Drüsen unterstützt. Allein die massenhaftere Schleimbildung in der Pylorusgegend erklärt sich hinreichend aus der reichlicheren Entwicklung des Epithels, welche durch die viel bedeutendere Tiefe der Drüsenausgänge bedingt ist; die Drüsen sind daran nur zum geringen Theile Schuld. Für die physiologische Auffassung der letzteren ist die scharfe Unterscheidung ihrer und der epithelialen Zellen von Wichtigkeit.

28.

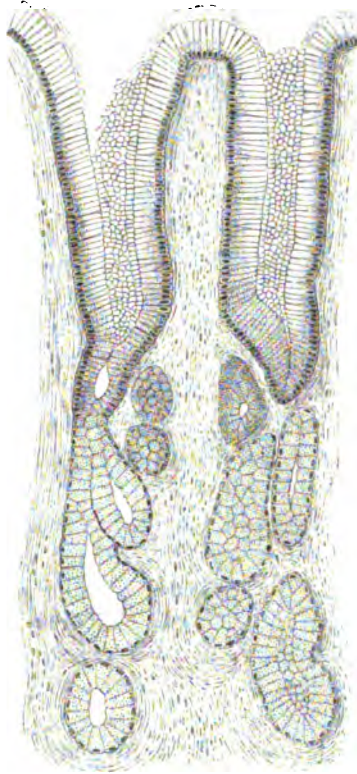


Fig. 28. Pylorusdrüsen (Ebstein).

1. Im frischen Zustande bei nüchternen Thieren haben die Epithelzellen, wie eben bemerkt, eine matt glänzende, fast homogene Beschaffenheit, die Drüsenzellen sind durchweg fein granulirt.

2. Setzt man zu den frischen Zellen ein Tröpfchen Picrocarmin, so färbt sich in den Epithelzellen nur der Kern und seine nächste Umgebung; die Drüsenzellen tingiren sich in ihrer ganzen Ausdehnung, der Kern besonders tief.

3. An durch Carmin gefärbten und in Glycerin aufgehellten Alcoholpräparaten erscheinen die Epithelzellen als helle leere Düten mit verjüngtem, oft in einen Ausläufer ausgezogenen Ende, in welchem der in der Richtung der Zellaxe verlängerte und von wenig Protoplasma umgebene Kern liegt. Die Drüsenzellen erscheinen cylindrisch oder abgestutzt kegelförmig, sitzen mit breiter Basis der Membr. propria auf, sind durchweg schwach granulirt, ihr Kern abgeplattet, senkrecht gegen die Axe der Zelle verlängert.

4) An Präparaten aus doppelt chromsaurem Kali, aus Ranvier-schem Alcohol, aus zehnprocentiger Lösung von Chloralhydrat findet man die Epithelialzellen stark verändert, nach Ausstossung ihres Inhaltes in die Form leerer Düten übergegangen, die Drüsenzellen in ihrer Gestalt wohl conservirt, ihr Protoplasma nicht entleert.

5) Unterhalb der Epithelzellen finden sich in freilich nicht continuirlicher Lage junge Ersatzzellen; unterhalb der Drüsenzellen kommen solche nirgends vor.

6) Vorgreifend mag hier erwähnt werden, dass das Secret der Epithelialgebilde an carminisirten Alcoholpräparaten eine homogene, das Epithel überziehende (Schleim-) Lage bildet, das Secret der Drüsenzellen in gleichen Präparaten eine körnige, das Lumen der Drüse ausfüllende, durch Picrocarmin färbbare Masse darstellt.

Alle diese Unterschiede beweisen auf das Unzweideutigste, dass die Epithelien und die Drüsenzellen von specifisch verschiedner Natur sind und durchaus nicht mit einander verwechselt werden dürfen.

Seit Wassmann[1] die Drüsen der Pylorusgegend beim Schweine zuerst als verschieden von denen des Fundus schilderte, haben alle folgenden Beobachter diese Differenz bestätigt, aber die Zellen jener Drüsen als gleichwerthig mit denen des Oberflächenepithels aufgefasst und abgebildet. So in ihren Lehrbüchern Kölliker, Frey, Leydig, Donders u. A. Das Verständniss des wirklichen Verhältnisses ist erst durch die in meinem Institute unternommene Untersuchung von Ebstein[2] angebahnt worden, dessen Angaben ich im Obigen in einigen Puncten erweitert habe.

1 Wassmann, De digestione nonnulla. p. 7 sqq. Berolini 1839. W. beschreibt eigentlich die mit den Pylorusdrüsen beim Schweine übereinstimmenden Drüsen der Cardiagegend, bemerkt aber, dass die Drüsen der Pars pylorica die gleiche Structur besitzen.
2 Ebstein, Arch. f. microsc. Anat. VI. S. 515. 1870.

Ueber das Vorkommen der Drüsen mit Cylinderepithel bei verschiednen Säugethieren s. KÖLLIKER, micr. Anat. II. 140. — Nach meinen Erfahrungen sind die Pylorusdrüsen bei allen Säugethieren constante Bildungen. Das Verhalten beim Menschen ist nach HENLE [1] das gleiche.

Auch bei den Amphibien hat PARTSCH [2] eine Verschiedenheit der Pylorusdrüsen von denen des Fundus gefunden. Dort sind die Schläuche mit grossen blasigen Zellen, ähnlich den Schleimzellen, ausgefüllt; bei den Fundusdrüsen kommen derartige Elemente nur vereinzelt an der Uebergangsstelle des Drüsenkörpers in den Drüsenhals vor. Bei Coluber natrix, wo PARTSCH derartige Pylorusdrüsen vermisste, hat sie später EDINGER [3] gesehen.

Neuerdings hat NUSSBAUM [4] an mit Osmiumsäure behandelten Präparaten von Pylorusdrüsen zwischen den oben beschriebenen Drüsenzellen vereinzelt eine zweite Zellenart entdeckt, die er den später zu beschreibenden Belegzellen der Fundusdrüsen gleichstellt. Er bildet in zusammen 7 Schläuchen drei Zellen ab, die sich durch einen grossen runden Kern und namentlich durch Schwärzung ihres granulösen Inhaltes von den übrigen Drüsenzellen unterscheiden. Die Beobachtung NUSSBAUM'S, dass hier und da eine einzelne Zelle der Pylorusdrüsen an Osmiumsäurepräparaten tief schwarz erscheint, ist ganz correct, seine Deutung dieser Gebilde aber als Belegzellen nicht haltbar, wie GRÜTZNER [5] evident nachgewiesen hat. (Fig. 29 giebt zwei solcher Zellen im optischen Querschnitte.) Sie unterscheiden sich von den Belegzellen erstens durch den Mangel der Färbbarkeit in Anilinblau und Anilinschwarz, zwei für jene Zellen charakteristische Merkmale, zweitens durch ihre Gestalt und ihre Lagerung, denn die linsenförmigen Belegzellen befinden sich im Drüsengrunde stets (s. später) zwischen der T. propria und den cylindrischen Hauptzellen, ohne das Drüsenlumen zu erreichen, die ungefähr kegelförmigen NUSSBAUM'schen Zellen dringen mit einem schmalen Fortsatze bis zur Lichtung der Schläuche vor. Die Unterschiede beider Zellenarten treten am auffallendsten in den Fundusdrüsen selbst hervor (wo Hr. MENZEL vereinzelte NUSSBAUM'sche Zellen neben den Belegzellen auffand (vgl. Fig. 30: a NUSSBAUM'sche Zelle, b Belegzelle). Ausser



Fig. 29. Epithel der Pylorusdrüsen im optischen Querschnitte. a Nussbaum'sche Zellen.

1 J. HENLE, Eingeweidelehre. 2. Aufl. S. 167. Braunschweig 1873.
2 C. PARTSCH, Arch. f. microsc. Anat. XIV. S. 179. 1877.
3 EDINGER, Ebenda. XVII. S. 212. 1879.
4 NUSSBAUM, Ebenda. XVI. S. 532. 1879.
5 GRÜTZNER (in Verbindung mit stud. MENZEL), Arch. f. d. ges. Physiol. X. S. 410. 1879.

der gänzlichen Verschiedenheit der Gestalt bildet auch der verschiedne Grad der Schwärzung und die Art der Granulationen ein hinreichendes Kennzeichen für beiderlei Gebilde. Endlich kommen den NUSSBAUM'schen ganz ähnliche Zellen hier und da auch in andern Drüsen (z. B. den LIEBERKÜHN'schen Drüsen des Darmes) vor.[1] (Ich habe nicht selten in mit Osmiumsäure behandelten Flimmerhäuten eine einzelne durch tiefe Schwärzung vor allen Nachbarn ausgezeichnete Zelle gesehen.) Alle diese Thatsachen, die verschiedene Färbbarkeit, Form und Lagerung, weisen darauf hin, dass die NUSSBAUM'schen Zellen mit den Belegzellen Nichts gemein haben. Ihre Bedeutung ist freilich unklar: vielleicht handelt es sich um einen besondern Alterszustand der Cylinderzellen, vielleicht um beginnende Verfettung des Protoplasmas, was weiter zu verfolgen künftigen Untersuchern überlassen bleibt.

30.

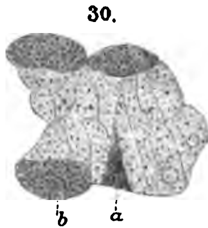


Fig. 30. Nussbaum'sche Zellen (a) und Belegzellen (b) der Fundusdrüsen.

IV. Die Drüsen des Fundus.

Gleich den Pylorusdrüsen von schlauchförmiger Gestalt, zeichnen sie sich vor denselben schon durch ihr viel engeres Lumen und ihre viel bedeutendere Länge aus, welche durch die viel geringere Tiefe der Epitheleinsenkungen (Drüsenausgänge) bedingt ist. Ich unterscheide an den Fundusdrüsen, ähnlich wie an denen des Pylorus, den engeren Drüsenhals, welcher nach Innen in den Drüsenausgang mündet und nach Aussen unmerklich in den weiteren Drüsenkörper übergeht.

Ein wichtigerer Unterschied, als in der Differenz der Länge, liegt für die beiden Drüsenformen in der Natur der in ihnen vorhandenen secernirenden Elemente. Die Fundusdrüsen enthalten ausser cylindrischen Zellen, welche denen der Pylorusdrüsen in hohem Maasse ähnlich sind, noch eine zweite Form von Elementen, die früherhin in ihnen allein bekannten „Labzellen". Da jene ersteren Zellen in der ganzen Ausdehnung des Drüsenschlauches vorkommen, nenne ich sie „Hauptzellen" (ROLLET, adelomorphe Zellen), die zweite Zellenart, welche diesen aussen aufgelagert sind, „Belegzellen" (ROLLET, delomorphe Zellen). Die Belegzellen haben im Hungerzustande ihren geringsten Umfang und eine ovale, linsenförmige mitunter auch mehr

1 Vgl. die oben citirte Arbeit von GRÜTZNER S. 413 u. Fig. 6.

dreieckige Gestalt, die Basis des Dreiecks nach der T. propria, die Spitze nach dem Innern der Drüse gekehrt. Frisch unter Zusatz indifferenter Flüssigkeiten untersucht, zeigen sie ein fein granulirtes Aussehen und in ihrem Verhalten gegen chemische Reagentien alle Eigenschaften, welche eiweissreichen zelligen Gebilden zukommen: Aufhellbarkeit in verdünnten Alkalien, in sehr verdünnten Mineralsäuren und in organischen Säuren jeder Concentration, dagegen starke Trübung und Schrumpfung in concentrirten Mineralsäuren. Weiter zeichnen sie sich aus durch Schwärzung in Osmiumsäure, welche Eigenschaft sie jedoch (s. oben) mit andern Zellen der Magendrüsen theilen, und durch Färbbarkeit in Anilinblau und Anilinschwarz.[1] Die Hauptzellen verhalten sich, wie EBSTEIN zuerst nachgewiesen und viele Beobachter bestätigt haben, in den meisten Beziehungen so ähnlich den Zellen der Pylorusdrüsen, dass sie von jenem Forscher für identisch mit denselben gehalten wurden. Mir ist nur ein freilich kaum wesentlicher Unterschied aufgefallen. Die Hauptzellen zeigen nämlich bei Untersuchung im ganz frischen Zustande eine sehr grobe, dunkelkörnige Granulirung, welche die Grenzen der einzelnen Zellen verdeckt, die Zellen der Pylorusdrüsen eine sehr viel feinere, mattere Granulirung, ihre Grenzen gegen einander sind deutlich sichtbar. Diese Verschiedenheit des Aussehens ist so in die Augen springend, dass ich dieselbe nicht unerwähnt lassen zu dürfen glaube. Neuerdings haben auf dieselbe auch SERTOLI & NEGRINI aufmerksam gemacht.[2]

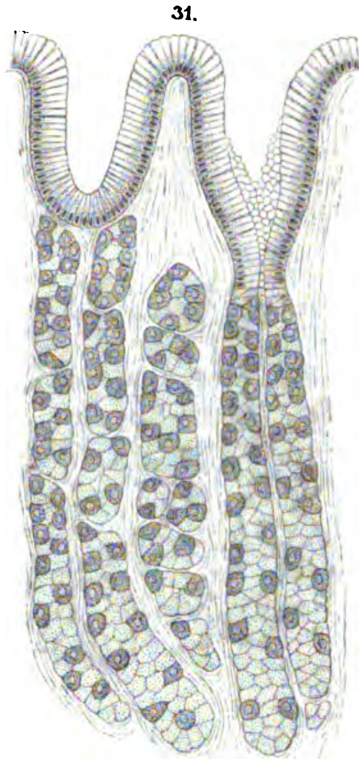


Fig. 31. Drüsen des Magen-Fundus.

---

1 GRÜTZNER, Arch. f. d. ges. Physiol. XX. S. 411. 1879.
2 SERTOLI & NEGRINI, Archivio di medicina veterinaria. Fasc. 3. 1878.

Die räumliche Anordnung beider Zellenarten betreffend, so bilden in dem Drüsenkörper die Hauptzellen eine ununterbrochene, einfache, die enge Lichtung des Schlauches mit ihren inneren Enden begrenzende Lage; zwischen diese und die Membrana propria sind die Belegzellen eingeschoben, aber nicht in zusammenhängender, sondern unterbrochener Reihe. Lücken zwischen ihnen treten sowohl in der Richtung der Längsaxe der Schläuche, als in der Richtung des Umfanges derselben auf. Auf einem durch den Drüsenkörper geführten Querschnitte liegen an der kreisförmigen Peripherie etwa 2—3 Belegzellen, während die kegelförmigen Hauptzellen einen ununterbrochenen Kranz um das Lumen bilden. In dem oberen Theile des Drüsenkörpers schliessen sich die in Frage stehenden Zellen durch

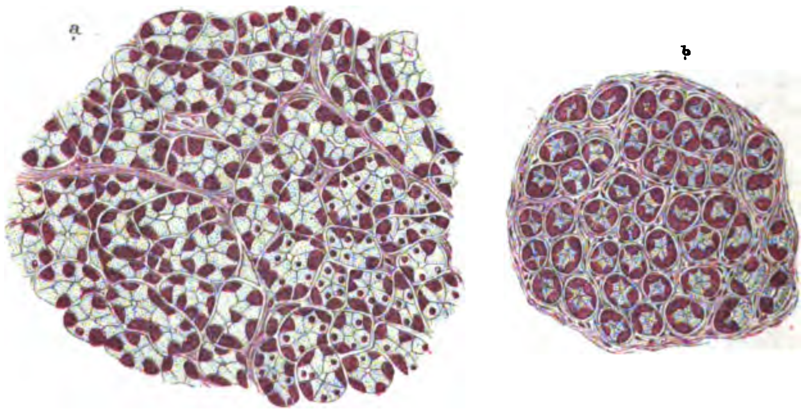


Fig. 32. Fundusdrüsen. Querschnitt.
a. Durch den Drüsenkörper. *b.* Durch den Drüsenhals.

Verkleinerung der Lücken mehr und mehr an einander, bis sie in dem engeren Drüsenhalse eine scheinbar ununterbrochene Lage bilden. Gleichzeitig nimmt die Grösse der einzelnen Zellen in dieser Gegend erheblich ab. Ihre dichte Aneinanderlagerung macht es auf Drüsenlängsschnitten unmöglich zu entscheiden, ob in dieser Gegend neben ihnen noch Hauptzellen vorhanden sind. Doch lehren sehr feine, genau senkrecht gegen die Schlauchaxe gerichtete Querschnitte (vgl. Fig. 32 b), dass auch hier die letzteren Elemente nicht fehlen. Sie sind, ähnlich den Belegzellen, stark verkleinert und oft so zwischen diese eingelagert, dass sie dieselben nicht mehr von Innen her bedecken, sondern ihnen freien Zugang zu dem Drüsenlumen gestatten.

Ueber den Drüsenhals, in dessen oberstes Ende nicht selten

cylindrische Zellen des Drüsenausganges eindringen, setzen sich merkwürdiger Weise nicht selten vereinzelte Belegzellen in den letzteren, ja selbst hier und da bis zur Magenoberfläche fort; sie finden an diesen Orten ihre Stätte zwischen den unteren Enden des Cylinderepithels und dem Bindegewebe der Schleimhaut.

Unerwähnt darf nicht bleiben, dass die Region des Fundus und des Pylorus sich nicht scharf gegen einander absetzen, sondern zwischen beiden eine Uebergangszone existirt, in welcher Drüsen von beiderlei Charakter vorkommen.[1]

Kölliker[2] hat zuerst in den Magendrüsen des Hundes die oben geschilderten zwei Formen von Zellen nicht bloss gesehen, sondern auch abgebildet, auffallender Weise aber seine Beobachtung nicht weiter verfolgt und für so unwesentlich gehalten, dass er derselben in den später erschienenen Auflagen seiner Gewebelehre mit keinem Worte mehr gedenkt. Kein Wunder, dass andere Histologen und Physiologen seine Entdeckung nicht beachtet haben, bis meine und Rollet's von den meinigen ganz unabhängigen Beobachtungen in den Jahren 1869 und 1870 dieselbe der Vergessenheit entrissen und ihre allgemeine Bedeutung darlegten[3].

Bei aller Uebereinstimmung in den Hauptsachen wich Rollet doch in einigen Nebenpuncten von mir ab. Er läugnete das vereinzelte Vorkommen von Belegzellen unter dem Epithel der Magengruben und der freien Magenoberfläche. Meine diesbezüglichen Angaben sind auch von Jukes[4] bestritten, dagegen von Friedinger[5], Bentkowski[6], Henle[7] bestätigt worden. Ich habe die Freude gehabt, bei Gelegenheit der Breslauer Naturforscher-Versammlung meinen geehrten Freund Rollet selbst von der Richtigkeit der Thatsache zu überzeugen.

Rollet läugnete ferner das Vorkommen von Hauptzellen im Drüsenhalse. Für meine Angabe haben sich Bentkowski und Henle erklärt. Zur Bestätigung derselben kann ich ausser recht feinen Querschnitten auch Zerzupfungspräparate aus Kali bichromicum empfehlen. Wenn es gelingt, Drüsenschläuche ihrer ganzen Länge nach zu isoliren, wird man nicht selten Gelegenheit haben, sich von der Gegenwart der Hauptzellen im Halse zu überzeugen.

Kürzlich hat Edinger[8] eine schon früherhin beiläufig von Herrendörfer[9] ausgesprochene Vermuthung weiter verfolgt, nach welcher die

---

1 Ebstein, Arch. f. microsc. Anat. VI. S. 517. 1870.

2 Kölliker, Arch. f. microsc. Anat. II. 2. S. 141. Leipzig 1854.

3 Heidenhain, Sitzgsber. d. schles. Gesellsch. f. vaterl. Cultur. 1869. 19. Febr. u. 19. Nov.; Arch. f. microsc. Anat. VI. 1870. — Rollet, Centrabl. f. d. med. Wiss. 1870; Untersuchungen aus dem Institute für Physiologie und Histologie in Graz. II. 1871.

4 Jukes, Beiträge zum histologischen Bau der Labdrüsen. Diss. Göttingen 1871.

5 Friedinger, Sitzgsber. d. Wiener Acad. LXIV. Oct.-Heft. S. 3. 1871.

6 Bentkowski, Gazeta lekarska. XXI. (Virchow & Hirsch's Jahresber. üb. Anat. u. Physiol. 1876. S. 69. Ref. Oettinger, Krakau.)

7 Henle, Eingeweidelehre. II. Aufl. S. 170. Braunschweig 1873.

8 Edinger, Arch. f. microsc. Anat. XVII. S. 193 u. fg. 1879.

9 Herrendörfer, Physiologische und microscopische Untersuchungen über die Ausscheidung von Pepsin. Diss. Königsberg 1875.

Beleg- und die Hauptzellen nur Entwicklungsstufen derselben Art von Zellen sein sollen; die Belegzellen entständen aus den Hauptzellen durch die Verdauungsthätigkeit. Seine wesentlichen Gründe dafür fand er erstens in der Untersuchung einiger Schleimhautstücke des menschlichen Magens, in welchen neben (in Folge des Hungerzustandes) kleinen Belegzellen cylindrische Hauptzellen vorkamen, die sich jenen ersteren Zellen ähnlich in Osmiumsäure schwarz und in Eosin roth färbten und durch unregelmässige Gestalt den Belegzellen näherten. Allein eine blosse Farbenreaction kann unmöglich über die Identität oder Nichtidentität von Zellen entscheiden. Dass dicht neben einander liegende Hauptzellen sich gegen dasselbe Färbemittel ganz verschieden verhalten können, weiss ich [1] wohl von dem Magen des Schweines her, wo in demselben Schlauche helle Hauptzellen, die sich in Anilinblau nicht färben, neben dunkleren granulirten, die sich darin mehr oder weniger tief färben, vorkommen. Es handelt sich hier um Nichts als verschiedne Functionszustände, die beim Schweine merkwürdiger Weise neben einander auftreten, während bei den meisten von mir untersuchten Thieren die Zellen desselben Schlauches in der grossen Mehrzahl sich in gleichem Zustande befinden. Aber gerade die Drüsen des Schweines sind sehr geeignet, zu zeigen, dass solche färbbare Hauptzellen mit den Belegzellen Nichts gemein haben, denn letztere befinden sich hier in der grössten Ausdehnung der Schläuche, wie beim Delphin nach F. E. Schulze, in besonderen Aussackungen oder Nischen der Schlauchmembran, die nur durch eine enge Oeffnung mit dem Hauptrohr communiciren. Innerhalb des letzteren bilden die Hauptzellen eine ununterbrochene Epithelialröhre. Schon Angesichts dieses Bildes wird die Hypothese Edinger's offenbar unhaltbar. Ebenso gegenüber der oben erwähnten Thatsache, dass Belegzellen sich an Stellen finden, wo Hauptzellen gar nicht vorkommen, nämlich unter dem Cylinderepithel der Drüsenausgänge und der Magenoberfläche. Sollen sie sich etwa auch aus den Schleimzellen hervorbilden? Endlich drängt sich doch die Frage auf, weshalb denn Belegzellen nicht in den Schläuchen des Pylorus während der Verdauung massenweise aus den Hauptzellen entstehen?

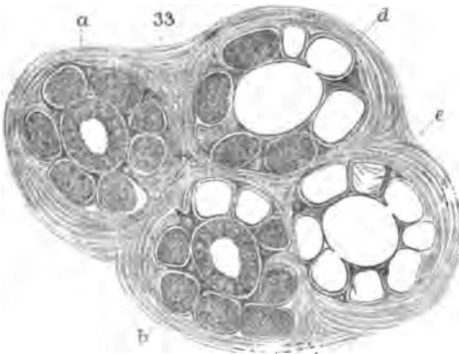


Fig. 33. Querschnitt durch die Labdrüsen des Schweines.

Eine zweite Thatsache, welche Edinger für seine Hypothese geltend macht, ist allerdings sehr auffallend: er vermisste die Belegzellen fast ganz in dem Magen einer seit 10 Tagen nüchternen Patientin.

1 R. Heidenhain, Arch. f. microsc. Anat. VI. Taf. XXI. Fig. 19. 1870.

Ich habe hungernde Thiere sehr oft untersucht, freilich nie nach so langer Inanition und die Belegzellen zwar sehr verkleinert gefunden, aber doch immer vorhanden gesehen. Da sie auch in dem Magen von Fledermäusen, welche den ganzen Winter im Schlafe gewesen sind, reichlich vorkommen (nur die untersten Schlauchzipfel enthalten sie sehr sparsam), möchte ich ihren gänzlichen Schwund im menschlichen Magen so lange bezweifeln, bis jener eine Fall durch neue Beobachtungen verificirt ist, und annehmen, dass sie in stark reducirtem Zustande doch vorhanden gewesen sind. Ich denke dabei an kleine, sehr schwer zu entdeckende Zellen, welche ich auf S. 388 meiner oben angeführten Arbeit beschrieben und vermuthungsweise als in der Entwicklung begriffene Belegzellen geschildert habe. Nachuntersucher der eben besprochenen Verhältnisse möchte ich dringend ersuchen, es nicht bei einer einzelnen Farbenreaction oder einem einzelnen Objecte bewenden zu lassen, um sich über die specifische Natur von Haupt- und Belegzellen zu orientiren, sondern sich der Mühe von Fütterungsreihen zu unterziehen. Nur so gewinnt man ein ausreichendes Urtheil.

Die Belegzellen enthaltenden seitlichen Aussackungen der Schläuche in dem Schweinemagen sind in dem Drüsenmagen der Vögel zu langen, dünnen, mit Belegzellen austapezierten Schläuchen entwickelt. Die zusammengesetzte Drüse besteht hier mit unwesentlichen Abänderungen aus einem langen, schmalen, mit Cylinderzellen ausgekleideten Hauptrohr, in welches jene zahlreichen Schläuche einmünden [1].

An den Typus der Drüsen im Vogelmagen schliesst sich der Bau der Magendrüsen bei Testudo europaea [2].

Bei den nackten Amphibien [3] enthält der eigentliche Drüsenkörper der Fundusdrüsen überall nur eine Zellform, welche den Belegzellen der Säugethiere entspricht. Das Oberflächenepithel des Magens senkt sich in den Drüsenausgang und den Drüsenhals in wenig veränderter Gestalt; an der Grenze des letzteren und des Drüsenkörpers liegen stets einige grosse, bauchige, helle, ihrer Form nach Becherzellen ähnliche Gebilde.

Als physiologisch besonders wichtig sind bei dem Frosche noch eigenthümliche Drüsen des Oesophagus zu erwähnen, welche ihrer Function nach zu den Verdauungsdrüsen gehören. Schon von Klein erwähnt, sind dieselben von H. von Swiecicki und besonders von C. Partsch genauer beschrieben. Sie gehören dem verästelt tubulösen Typus an und haben kegelförmige oder cylindrische Zellen, welche den Hauptzellen der Magendrüsen in ihrem histologischen Verhalten, wie in ihrer physiologischen Function entsprechen [4].

---

1 Leydig, Müller's Archiv. 1854. S. 331; Lehrbuch d. Histologie. Fig. 70. 1857. — Bergmann, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1862. S. 581. — Wilczewski, Untersuchungen über den Bau der Magendrüsen der Vögel. Breslau 1870.

2 Motta Maja et Renaut, Arch. d. physiol. norm. et pathol. 1878; p. 67.

3 R. Heidenhain, A. Rollet in den oben citirten Arbeiten. — Bleyer, Magenepithel und Magendrüsen der Batrachier. Königsberg 1874. — C. Partsch, Arch. f. microsc. Anat. XIV. S. 179. 1877. — J. Garel, Recherches sur l'anatomie générale comparée et la signification morphologique des glandes et la muqueuse intestinale et gastrique. Paris 1879.

4 Klein, Stricker's Gewebelehre S. 384. Leipzig 1871. — Heliodor von Swiecicik. Arch. f. d. ges. Physiol. XIII. S. 444. 1876. — C. Partsch, Arch. f. microsc. Anat. 1877

Endlich sei noch mit zwei Worten der Blutgefässe und der Lymphräume der Magenschleimhaut erwähnt. Erstere bilden um die Drüsenkörper Capillarnetze mit langgestreckten Maschen, um die Drüsenhälse ein der Oberfläche paralleles polygonales Netz, durch dessen Maschen die einzelnen Drüsen hindurchgesteckt sind.

Die Lymphgefässe[1] bilden um die Drüsen grosse röhrenartige Räume, deren Begrenzung einerseits von der Mbr. propria der Drüsen, andrerseits von Endothelien, welche dem interglandulären Bindegewebe aufgelagert sind, gebildet wird. Es sind also die Drüsenschläuche unmittelbar von Lymphe umspült.

ZWEITES CAPITEL.

Allgemeine Bedingungen der Absonderung.

I. Methoden der Untersuchung.

1. Gewinnung des gemischten Magensaftes.

Die ältere Physiologie war an Hülfsmitteln, die Absonderungsvorgänge im Magen zu untersuchen, so arm, dass ihre Ergebnisse sich nur auf die dürftigsten Angaben beschränkten. Man tödtete in der Regel einfach die Thiere im nüchternen Zustande oder während der Anfüllung des Magens, um den Inhalt desselben zu controlliren: so Tiedemann & Gmelin in ihrem Meisterwerke über die Verdauung[2].

Bereits vorher hatte Réaumur[3], aber nur in zwei Fällen, Magensaft dadurch erhalten, dass er in einer offenen Metallröhre Schwammstücke befestigte, dieselbe verschlucken liess und abwartete, bis sie wieder erbrochen wurde.

Einen ähnlichen Weg schlug der geistreiche Abt Spallanzani[4] ein; indem er trockene Schwämme in durchlöcherten Metallröhrchen in den Magen von Krähen, Käuzchen (Strix passerina) und anderen Vögeln brachte und die Herausbeförderung derselben durch Erbrechen abwartete, war er im Stande, sich ziemlich reichliche Mengen von Magensaft, bei Krähen in einigen Tagen 13 Unzen, zu verschaffen. Seinen eigenen Mageninhalt

---

1 Lovén, Nord. med. arkiv V. (Schwalbe's Jahresber. f. 1873. S. 190.)

2 Friedrich Tiedemann & Leopold Gmelin, Die Verdauung nach Versuchen. 2 Bde. Heidelberg-Leipzig 1826.

3 Réaumur, Sur la digestion, second mémoire; Histoire de l'academie royale des sciences. 1752. Avec les mémoires de mathematique et de physique pour la même année. p. 461.

4 Spallanzani, Versuche über das Verdauungsgeschäft. Deutsch von Michaelis. S. 76. Leipzig 1785.

erhielt er dadurch, dass er durch Kitzeln seines Schlundes Erbrechen erregte.

Alle diese Hülfsmittel förderten die Kenntniss der Absonderungsvorgänge nur wenig, bis ein glücklicher Zufall die Untersuchung auf neue Bahnen wies. Ein Reisediener der amerikanischen Pelzcompagnie, Alex. St. Martin, hatte in Folge eines Schrotschusses eine Magenfistel davon getragen. Ihn benutzte Dr. Wilhelm Beaumont, um eine Reihe der werthvollsten Untersuchungen über die Absonderung des Magensaftes und die Verdauungsvorgänge im Magen anzustellen [1]. Den hier durch ein Ungefähr gegebenen Wink verfolgte systematisch auf dem Wege des Thierversuches zuerst Blondlot [2] weiter; er gab durch die Anlegung künstlicher Magenfisteln bei Hunden den ersten Anstoss zu einer vielseitig fruchtbar gewordenen Fortentwicklung der Verdauungslehre.

Seit Blondlot ist die Methode der Fisteloperation von zahlreichen Forschern geübt worden, im Ganzen mit wenig Abweichungen unter einander. Ich habe die verschiednen gebräuchlichen Operationsweisen eingeschlagen, ohne behaupten zu können, dass die eine einen wesentlichen Vorzug vor der andern besässe. Am schnellsten kommt man in folgender Weise zum Ziele: Bei mässig angefülltem Magen wird das Versuchsthier tief narcotisirt [3], die Unterleibshöhle in der Linea alba durch einen am Proc. xiphoideus sterni beginnenden Schnitt so weit eröffnet, dass man gerade im Stande ist, mit dem Zeigefinger und Mittelfinger der rechten

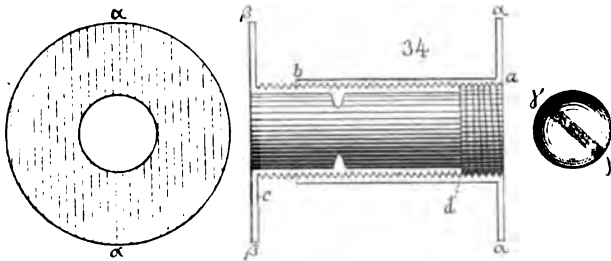


Fig. 34. Magenfistel-Canüle nach Cl. Bernard.

Hand einzugehen und den Magen durch die Wunde hervorzuziehen. An die vordere Wand desselben werden jetzt zwei kräftige Hakenpincetten gelegt und mittelst derselben eine Falte von 3—4 Cm. Länge empor-

1 Dr. W. Beaumont, Neue Versuche und Beobachtungen über den Magensaft und die Physiologie der Verdauung. Deutsch von Dr. B. Luden. Leipzig 1834.

2 Blondlot, Traité analytique de la digestion. p. 202. Paris 1843.

3 Seit vielen Jahren verwende ich bei allen Vivisectionen, welche nicht Immobilisirung der Thiere durch Curare nöthig machen, behufs Anästhesirung Injectionen von salzsaurem Morphium in eine Vene. Für einen mittelgrossen Hund genügen in der Regel 4 Ccm. einer zweiprocentigen Lösung. Es giebt aber einzelne Thiere, bei welchen keine Morphiumdosis den erwünschten Schlafzustand herbeiführt. In solchen Fällen ist eine auf das Morphium folgende mässige Chloroforminhalation von grossem Nutzen.

gehoben. Eine starke Scheere durchschneidet diese Falte senkrecht auf ihre Längsrichtung in einer Ausdehnung, welche sich nach der Grösse der anzulegenden Fistel und der Grösse der für diese zu verwendenden Cantile richtet. Die gebräuchlichen und durchaus zu empfehlenden Canülen haben folgende Gestalt. Zwei Neusilberröhren von 12 Mm. Durchmesser und 35 Mm. Länge tragen, die eine (*ab*) auf ihrer Innenfläche, die andere (*cd*) auf ihrer Aussenfläche in einander passende Schraubengewinde, vermöge deren sie mehr oder weniger tief in einander geschraubt werden können. Jede Canüle ist ausserdem an ihrem freien Ende mit einer rechtwinklig auf sie aufgesetzten Randplatte ($\alpha\alpha$ und $\beta\beta$) versehen. Man schneidet nun in die Magenwandung, welche mittelst der beiden oben erwähnten Hakenpincetten von einem Assistenten faltenförmig aus der Bauchwunde herausgezogen wird, ein Loch von solcher Grösse, dass die Endplatte derjenigen Canüle, welche das Schraubengewinde auf ihrer Innenfläche trägt, mit einigem Zwange, wie ein Knopf durch ein enges Knopfloch, in das Innere des Magens hineingeschoben werden kann. Sodann binde ich den Rand der Magenwunde mittelst eines carbolisirten Seidenfadens auf der Canüle fest und benutze denselben Faden, um die Canüle sammt dem Magen in der Bauchwunde durch einen Stich zu fixiren. Hat man die letztere nicht überflüssig gross gemacht, so legen sich ihre Ränder schon von selbst enge an die Canüle an, so dass sie durch die letztere hinreichend geschlossen wird. Nöthigenfalls genügen 1—2 Knopfnäthe, um die Schliessung zu vollenden. Die ausserhalb des Bauches liegende Platte der innern Canüle (welche ihr Schraubengewinde auf der Aussenseite trägt) sichert dem Magen seinen Contact mit der Bauchwand, wenn sie durch Hineinschrauben dieser Canüle der in dem Magen liegenden Platte so weit genähert wird, dass der Abstand beider Platten der Dicke der zwischen ihnen liegenden Weichtheile (Bauch- und Magenwand) gleichkommt. Um das Hineinschrauben der Canüle *cd* in die Canüle *ab* mit Sicherheit bewerkstelligen zu können, ist in dem Lumen von *cd* nach Cl. Bernard in der Richtung eines Querdurchmessers eine Neusilberleiste angebracht, welche in die schlitzförmige Fuge eines Halters mit knopfförmigem Ende ($\gamma\gamma$) passt. Dieser Halter wird als Schraubenschlüssel benutzt.

Nach vollendeter Operation wird natürlich die Canülenöffnung mittelst eines Stöpsels geschlossen. In den nächsten Tagen pflegen die Wundränder mehr oder weniger aufzuschwellen, was eine Verlängerung der Canüle durch Auseinanderschrauben der beiden Platten nothwendig macht, wenn nicht starke Entzündung durch den Druck und Eiterung eintreten soll. Das ist aber auch fast die einzige nothwendige Vorsichtsmassregel; bei Beachtung derselben geht die Heilung ausnahmslos schnell und gut von statten. —

Manche Experimentatoren ziehen es vor, zunächst die Magenwandung mit der Bauchwandung verwachsen zu lassen, bevor die Canüle in den Magen eingelegt wird. Zu diesem Zwecke wird die durch die Bauchwunde in der oben beschriebenen Weise hervorzuziehende Falte der Magenwand an ihrer Basis mittelst eines spitzen, biegsamen Metalldrahtes durchstossen. Die freien Enden dieses Drahtes werden über einem Holzklötzchen, das man quer über die Bauchwunde lagert, der Art zusammengewunden, dass

dieses Klötzchen den Magen mit den Bauchwandungen in sicherer Berührung hält. Während in den nächsten Tagen die Peritonäalflächen des Magens und der Bauchwandungen mit einander verwachsen, schnürt man die Drahtschlinge, welche die Magenfalte durchbohrt hat, allmählich fester zu, um das Ausfallen derselben und dadurch die Eröffnung des Magens herbeizuführen. Man beherrscht bei dieser Methode die Weite der Fistel nicht so gut, wie bei der vorigen, und hat deshalb mit dem Einführen der Canüle nicht selten Schwierigkeiten. Doch beugt sie allerdings mit Sicherheit dem Ueberfliessen von Mageninhalt in die Peritonäalhöhle vor, was ängstlichen Experimentatoren eine Beruhigung sein mag. —

Eine Zusammenstellung der verschiedenen Methoden der Fisteloperation findet man bei Schiff[1]; die hauptsächlichsten Abweichungen betreffen folgende Punkte: 1) Die Vorbereitung des Thieres zur Operation. Manche Experimentatoren lassen vor der Anlegung der Fistel reichlich fressen, um den Magen stark anzufüllen und dadurch in der Bauchhöhle leichter auffindbar zu machen. So Blondlot, Bardeleben, Schiff, Cl. Bernard. Allein ich ziehe mit Bidder und Schmidt den leeren Zustand des Magens vor, theils weil bei Anwesenheit von viel Mageninhalt leicht störende Brechbewegungen eintreten, theils weil durch die Operation die Verdauung unterbrochen wird und damit Gährungen der Magencontenta und consecutiver Magencatarrh eintreten, welcher die Fresslust der Thiere längere Zeit unterbricht. 2) Der Ort der Operation am Magen ist insofern nicht ohne Einfluss, als Fisteln der rechten Magenhälfte nahe dem Pylorus schlechter ertragen werden, als Fisteln der linken Hälfte. Der Grund liegt wohl darin, dass durch jene die Ueberführung der Speisen in den Darm in höherem Grade erschwert wird. 3) Die Form der Canüle ist nicht grade wesentlich; eine jede, welche weder in den Magen hineinschlüpfen noch aus ihm ausfallen kann, leistet dieselben Dienste. Selbstverständlich darf die Canüle nicht aus einem Metalle bestehen, welches durch die freie Salzsäure des Magensaftes leicht gelöst wird.

2. *Gewinnung des reinen Secretes der Pylorus- und der Fundusdrüsen.*

Um das reine Secret der Drüsen der Pylorusregion oder der Fundusregion zu gewinnen, ist es nothwendig, diese Theile des Magens durch Resection zu isoliren, eine Operation, welche für den Pylorus zuerst Klemensiewicz[2] versucht hat, und welche mir[3] später für beide Theile des Magens gelungen ist. Die Bedingung für die Erhaltung der Thiere nach dem schweren operativen Eingriffe ist die Anwendung des antiseptischen Verfahrens nach Lister.

Behufs der Isolirung des Pylorus wird der Magen des seit 36—48 Stunden nüchternen Hundes durch eine in der Linea alba unterhalb des Processus xiphoideus anzulegende Schnittwunde aus der Leibeshöhle gezogen und die Pyloruszone durch zwei in der Richtung *ab* um den Dünn-

1 Schiff, Leçons sur la physiologie de la digestion I. 15. Vorlesung. Paris und Berlin 1867.

2 Klemensiewicz, Sitzgsber. d. Wiener Acad. LXXI. 1875. 18. März.

3 R. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. XVIII. S. 169. 1878, XIX. S. 148. 1879.

darm und $a'b'$ um den Magen selbst anzulegende provisorische Ligaturen abgeschlossen, um die Ueberfluthung der anzulegenden Wunden durch Secrete u. s. f. zu verhindern. Sodann wird unter Vermeidung der grossen Blutgefässe der beiden Curvaturen das Stück $cdef$ aus dem Magen ausgeschnitten und die Continuität desselben durch Vereinigung der Schnittränder mittelst carbolisirter Seide nach den Regeln der chirurgischen Darmnath wiederhergestellt. Da der Schnittrand ef kürzer ist, als der

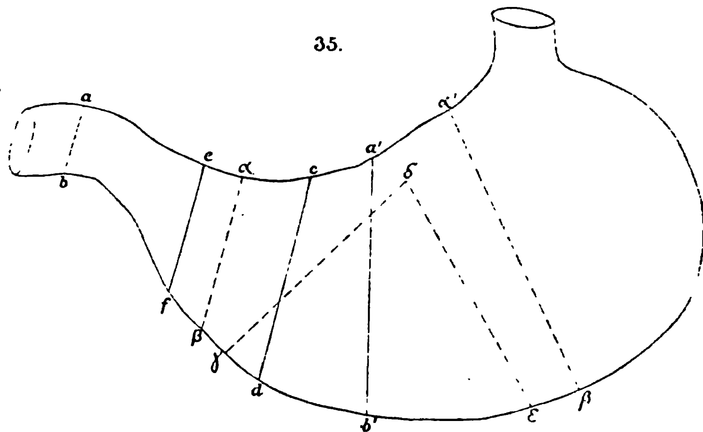


Fig. 35. Schnittrichtungen bei Isolirung des Pylorus und des Fundus.

Rand cd, muss das untere Ende des letzteren durch Aneinandernähen der vordern und hintern Magenwand für sich so weit geschlossen werden, dass die zurückbleibende Oeffnung an das Schnittoval ef passt. Nachdem der von seinen provisorischen Ligaturen befreite Magen in die Leibeshöhle zurückgebracht ist, wird aus dem ausgeschnittenen Stücke $dcef$ ein Blindsack gebildet. Zu diesem Behufe genügt es, die Schnittränder der Oeffnung cd vollständig und die Ränder der Oeffnung ef so weit durch Knopfnäthe zu schliessen, dass nur ein Eingang in den Sack von etwa 1—1½ Ctm. Durchmesser übrig bleibt, mit welchem derselbe in die bis auf diesen Umfang ebenfalls geschlossene Bauchwunde eingenäht wird.

Das Verfahren zur Isolirung der Fundusschleimhaut ist sehr ähnlich. Die provisorischen Ligaturen werden in den Richtungen $\alpha\beta$ und $\alpha'\beta'$ angelegt, sodann ein Stück von der Begrenzung $\gamma\delta\varepsilon$ ausgeschnitten — natürlich unter Schonung der Gefässe der grossen Curvatur —, die Continuität des Magens wiederhergestellt und aus dem etwa rhombischen Lappen der Magenwand ein röhrenförmiger Blindsack gebildet, dessen Oeffnung ebenfalls in die Bauchwunde eingeheilt wird.

Der Erfolg ist bei der Pylorusoperation günstiger als bei der Fundusoperation, weil die Pylorusschleimhaut weniger nachblutet, als die Fundusschleimhaut. Zwei Tage nach der Operation müssen die Thiere ohne alle

Nahrung gelassen werden, dann zunächst nur Milch in kleinen Dosen, später fein gewiegtes Fleisch erhalten. In der Folge leiden die Thiere unter der Pylorusoperation gar nicht, weil das die äussere Fläche der Bauchwandung netzende Pylorussecret unschädlich ist; nach der Fundusoperation bilden sich in der Nähe des Fistelrandes Excoriationen, welche am Besten durch oft wiederholte Reinigung behandelt werden.

II. Absonderungsreize.

Dass im Normalzustande, so lange der Magen leer ist, die secretorische Thätigkeit desselben ruht, wird von den meisten Physiologen als unbestrittene Thatsache angesehen. Doch finden sich in der Literatur Angaben entgegengesetzter Art zu häufig, um sie ohne Weiteres vernachlässigen zu dürfen. Schon SPALLANZANI[1] traf bei Truthähnen, Reihern, Gänsen stets grössere Mengen von Magensaft im nüchternen Zustande an, ja angeblich sogar bedeutendere, als während der Verdauung, weil während der letzteren das Secret sich in die Speisen imbibire. Er hält deshalb die Absonderung für einen continuirlichen Vorgang; doch kann es fraglich erscheinen, ob er in der aufgefundenen Flüssigkeit immer reinen Magensaft vor sich gehabt, da er selbst öfters die gelbliche Farbe und den bittern Geschmack derselben hervorhebt.

TIEDEMANN und GMELIN[2] begegneten hin und wieder bei Thieren, die ganz nüchtern waren oder doch nur Wasser erhalten hatten, saurer Flüssigkeit.

Nach eigenen Erfahrungen muss ich annehmen, dass der Zustand des leeren Magens sich mit der Dauer der Nahrungsentziehung ändert. Nach Vollendung eines Verdauungsaktes hört die saure Absonderung zunächst auf, eine Thatsache, die auch für den Menschen vielfach constatirt ist.[3] Wenn aber die Nahrungsentziehung ungewöhnlich lange dauert, scheint in der Regel langsame, saure Absonderung von selbst wieder zu beginnen, denn einerseits habe ich sehr häufig die Oberfläche der Fundus-Schleimhaut bei längere Zeit nüchternen Thieren sauer gefunden, während die Pylorus-Schleimhaut Lakmus-Papier bläute, andrerseits nicht selten bei Thieren (Hunden und Katzen), die im nüchternen Zustande durch Verblutung getödtet worden waren, mehr oder weniger grosse Mengen saurer Flüssigkeit frei im Magen

1 SPALLANZANI, Versuche über das Verdauungsgeschäft. Deutsch von Michaelis. S. 51. 91. Leipzig 1785.

2 FRIEDRICH TIEDEMANN & LEOPOLD GMELIN, Die Verdauung nach Versuchen. I. S. 91 u. fg. Heidelberg u. Leipzig 1826.

3 BEAUMONT, Neue Versuche u. Beobachtungen über den Magensaft. Deutsch von Luden. S. 65 u. 66. Leipzig 1834. — P. KRETSCHY, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XVIII. S. 527. — UFFELMANN, Ebenda XX. S. 533. 1877.

angetroffen. Aehnliche Fälle sind auch von BRAUN[1] beobachtet worden. Hiermit in Uebereinstimmung ist die Erfahrung von GRÜTZNER, dass, wenn Hunde 60 bis 70 Stunden lang fasten, der Pepsingehalt der Magenschleimhaut unter Eintritt von Absonderung sinkt.[2]

ROLLET[3] ist geneigt, die geringgradige Absonderung, welche auch er nicht selten bei frischgetödteten hungernden Hunden vorfand, von einer Reizung der Magenschleimhaut durch verschluckten Speichel abzuleiten. Allein ich habe an Magenfistel-Hunden die Ueberzeugung nicht gewinnen können, dass Speichel, der in Berührung mit der Magenoberfläche gelangt, eine merkliche Absonderung anregt.

Bei Hunden, die mit einer Fistelcanüle versehen sind, fand ich mitunter, trotz 24stündigen Hungerns, in dem Magen sehr grosse Mengen sauern Saftes vor. Eine ergiebige Absonderung hat immer ungewöhnliche Gründe. In einzelnen Fällen gaben Spulwürmer, die sich in den Magen verirrt hatten, in andern gab die Canüle selbst zu mechanischen Reizungen Veranlassung, indem sie, bei unzweckmässiger Entfernung der Innen- und Aussenplatte von einander, die Schleimhaut mechanisch irritirte. —

BRAUN[4], welcher längere Beobachtungsreihen über die Magensaftabsonderung an Fistelhunden anstellte, geht jedenfalls zu weit, wenn er, mit SPALLANZANI, dieselbe für eine continuirliche, ähnlich der Secretion der Niere hält. Er ermittelte die Secretionsgrösse im nüchternen Zustande und bei Einwirkungen verschiedener Art auf die Magenschleimhaut, indem er durch die Fistelöffnung Schwämme in den Magen einführte und die imbibirte Flüssigkeit von Zeit zu Zeit auspresste. Es ist unzweifelhaft, dass ein Schwamm auf die Magenschleimhaut als ein sehr starker Reiz wirkt. Lässt man Hunde Schwammstückchen verschlucken, so ist nach einigen Stunden die Schleimhaut an allen Stellen, welche mit den Fremdkörpern in Berührung sich befinden, stark geröthet und die Drüsen zeigen microscopisch alle Kennzeichen intensivster Thätigkeit. Im Gegensatze zu BRAUN kann man sich an Fisteln mit isolirtem Fundusblindsacke auf das Positivste überzeugen, dass während des nüchternen Zustandes die Absonderung ganz stockt oder doch nur spurweise vorhanden ist.

Wenn also auch unter Umständen geringgradige Absonderung bei leerem Magen stattfinden kann, so ist diese jedenfalls unbeträchtlich gegen die erhebliche Secretion während der Verdauung. Schon das blosse Aussehen der Magenschleimhaut zeigt augenscheinlich, wie grosse Veränderungen mit dem secretorischen Apparate nach der Ingestion von Speisen vor sich gehen. Im nüchternen Zustande er-

1 BRAUN, Eckhard's Beitr. z. Anat. u. Physiol. VII. S. 29. Giessen 1876.
2 GRÜTZNER, Neue Untersuchungen über Bildung und Ausscheidung des Pepsin. S. 61. Breslau 1875.
3 ROLLET, Untersuchungen aus dem Institute für Physiologie und Histologie in Graz. Heft II. S. 168. 1871.
4 BRAUN, Eckhard's Beitr. z. Anat. u. Physiol. VII. 1876.

scheint die Schleimhaut des Fundus verhältnissmässig blass, ihre Falten sind collabirt; sie ist nur von dünner Schleimlage überzogen. Während der Verdauung röthet sich die ganze innere Oberfläche in Folge von Erweiterung der blutzuführenden Gefässe; der Blutstrom beschleunigt sich so sehr, dass die Venen hellrothes Blut führen; die Schleimhautfalten richten sich in Folge der stärkeren Gefässfüllung auf. Aus den nadelstichähnlichen Drüsenöffnungen treten helle Tröpfchen, welche bald zu grösseren Rinnsalen confluiren. Gleichzeitig wird die Schleimbildung erheblich verstärkt.

Braun hat Absonderungserscheinungen so lebhafter Art, dass Flüssigkeitströpfchen auf der Schleimhautoberfläche sichtbar geworden wären, niemals gesehen. Allein die Beobachtung ist seit Beaumont [1] vielfach von den allerverschiedensten Seiten gemacht worden. Man kann sie an weiten Fisteln leicht anstellen, wenn man eine Spiegelröhre in den Magen einführt und einen bestimmten Schleimhautsbezirk ins Auge fasst.

Wirken nun die Speisen rein mechanisch auf die absondernden Organe ein, sie zur Thätigkeit anregend, oder verbindet sich mit der mechanischen Reizung durch die Ingesta eine von ihrer chemischen Zusammensetzung abhängige Einwirkung?

Wennschon die Wirksamkeit rein mechanischer Reizung ausser Zweifel steht, so wird doch vielfach behauptet, dass sie an Ergiebigkeit hinter der durch verdauliche Speisen hervorgerufenen Anregung zur Absonderung weit zurückbleibe.[2] In der That, wenn man die Schleimhaut des Magens durch eine Fistelöffnung mittelst einer Sonde, eines Glasstabes, einer Federfahne u. dgl. reizt, erhält man nur wenig Secret. Es gerathen nur die Drüsen derjenigen Schleimhautparthie in Thätigkeit, welche unmittelbar von dem Fremdkörper berührt wird; dem localen Reize entspricht nur locale Absonderung. Ein Reflex auf nicht direct gereizte Schleimhautgegenden kommt nicht zu Stande. Bei weit ausgebreiteter mechanischer Reizung wird die Absonderungsgrösse zwar, entsprechend der grösseren Zahl gereizter Drüsen, etwas erheblicher, aber sie bleibt immerhin noch gering. So fanden Tiedemann und Gmelin[3] bei Hunden, denen eine grössere Zahl von Kieselsteinen in den Magen eingeführt wurde, nach einigen Stunden bei der Tödtung der Thiere nur wenige (7—10) Gramm

---

1 Beaumont, Neue Versuche und Beobachtungen über den Magensaft. Deutsch von Luden. S. 69 u. 71. Leipzig 1834. — Vgl. Kühne, Lehrbuch der physiologischen Chemie. S. 28. Leipzig 1868. — Charles Richet, Journ. d. l'anat. d. l. physiol. 1878. p. 328 u. fg.

2 Beaumont, l. c. S. 71. — Blondlot, Traité analytique de la digestion. p. 214. Paris 1843. — Frerichs, Wagner's Handwörterbuch. III. (2) S. 788. 1846.

3 Tiedemann & Gmelin, Die Verdauung nach Versuchen. I. S. 92 u. fg. Leipzig und Heidelberg 1824.

Secret vor, kaum wenig mehr SCHIFF[1], trotzdem dass er zur Verhütung des Ueberganges des Secretes in den Darm den Pylorus unterband, bevor er den Magen mit Sand, Steinen u. dgl. anfüllte. Er gewann in sechs Stunden höchstens 12 Gramm. Erheblich reichlicher sah ich den Magensaft fliessen, wenn ich durch eine Fistel einen zusammengefalteten Gummiballon in den Magen einführte und ihn wechselsweise in Pausen von etwa fünf Minuten aufblies und wieder zusammenfallen liess, ein Verfahren, bei welchem ein grosser Theil der Magenoberfläche auf schonende Weise mechanisch gereizt wird. Trotzdem aber erreichen hier die Secretmengen bei Weitem nicht die Werthe, wie bei dem normalen Verdauungsacte.

Ueber die Ursache dieser Verschiedenheit scheinen Versuche Aufschluss zu geben, die ich an einem Hunde mit isolirtem Fundus-Blindsacke angestellt habe.[2] Bei gewöhnlicher Fütterung mit verdaulichen Speisen begann der Blindsack zu secerniren, aber nicht sogleich, sondern erst nach 15—30 Minuten, und fuhr mit der Absonderung fort, bis der Magen sich vollständig entleert hatte, also bei einer mittelstarken Mahlzeit 13—14 Stunden, bei einer sehr starken Mahlzeit 16—20 Stunden hindurch. Wurde dem Hunde dagegen sehr schwer verdauliche Kost gereicht, z. B. gröblich zerkleinertes lig. nuchae, so trat in dem Blindsacke zunächst längere Zeit, selbst eine Stunde lang, gar keine Absonderung ein. Sie konnte hervorgerufen werden, wenn das Thier nachträglich zu saufen bekam, dauerte aber auch dann nur kurze Zeit an, 1 1/2 bis höchstens 4 Stunden; letzteres wenn die verfütterte Menge elastischen Gewebes sehr gross und die Tränkung sehr reichlich war.

Aus diesen Beobachtungen geht, so scheint es, mit Evidenz hervor, dass die durch unverdauliche (oder doch sehr schwer verdauliche) Ingesta angeregte Absonderung sich über den Reizort nicht ausdehnt, dass aber dem letzteren fern liegende Drüsen in Thätigkeit gerathen, sobald in dem Magen Resorption stattfindet. Man muss demnach eine primäre Absonderung und eine secundäre Absonderung unterscheiden: erstere hervorgerufen durch den mechanischen Reiz der Ingesta und beschränkt auf die unmittelbar gereizten Schleimhautparthieen, letztere geknüpft an die Einleitung von Resorption in dem Magen und die gesammten Magendrüsen ergreifend; erstere im Ganzen sparsam, letztere weniger ergiebig und anhaltend, wenn nur Wasser, ergiebiger und viele Stunden anhaltend, wenn verdauliche Nahrungsmittel genossen worden sind und zur Aufnahme gelangen.

1 SCHIFF, Leçons sur la physiologie de la digestion. II. p. 244. 1867.
2 R. HEIDENHAIN, Arch. f. d. ges. Physiol. XIX. S. 148. 1879

Diese Sätze erinnern an die viel besprochene Ladungstheorie SCHIFF's, doch stimmen sie mit derselben nicht überein. Denn SCHIFF versteht unter Ladung die Zufuhr von pepsinbildendem Material zur Magenschleimhaut behufs Pepsinbereitung in den Drüsen und Abgabe desselben an das Secret. In diesem Sinne kann ich seinen Anschauungen nicht beipflichten, wie noch weiter unten bei Besprechung der Pepsinabsonderung zu erörtern sein wird. Drücke ich aber seine Vorstellungen nur im Allgemeinen dahin aus, dass auf den Absonderungsvorgang die Art der Ingesta oder genauer gesagt ihre Verdaulichkeit und Resorbirbarkeit von Einfluss ist, so scheinen mir die obigen Thatsachen durchaus zu Gunsten jener veränderten Fassung zu sprechen.

Die Frage, wie der Zusammenhang zwischen der Resorption im Magen und der Absonderung zu denken sei, wird in dem Capitel von dem Einflusse des Nervensystems auf die Secretion behandelt werden.

Als kräftige Absonderungsreize werden noch manche chemische Verbindungen angeführt, ausser Alkohol und Aether auch Lösungen von Kochsalz und namentlich von Alkalien.[1] Schwach alkalische Flüssigkeiten werden fast augenblicklich resorbirt und hinterlassen als Nachwirkung lange anhaltende Absonderung. Gab BLONDLOT einem Hunde Fleisch, das mit kohlensaurem Natron bestreut war, so flossen aus der Fistel zuerst 40—50 Grm. neutraler oder schwach alkalischer Flüssigkeit, sodann saurer Saft in aussergewöhnlich grosser Menge.

Lässt man auf den Magen concentrirte Kochsalzlösung oder Alkohol zu hoher Concentration einwirken, so tritt an Stelle normaler saurer Secretion Transsudation neutraler oder schwach alkalischer Flüssigkeit von merklichem Eiweissgehalte ein, — ein offenbar pathologischer Vorgang.

Reichliche Flüssigkeitsabsonderung beobachtete BRAUN[2] nach Einspritzung grösserer Mengen Harnstofflösung in das Blut. Die secernirte Flüssigkeit enthielt zwar immer Pepsin, aber nicht immer so viel freie Säure, um ohne Zusatz von Salzsäure verdauend zu wirken. Nach Einflössung grösserer Mengen einprocentiger Kochsalzlösung (in einem Versuche 4800 C.-Cm.) wurden in dem Magen erhebliche Flüssigkeitsquanta abgesondert, von welchen aber nur die ersten Portionen sauer, die späteren neutral oder doch sehr schwach sauer reagirten und Pepsin nicht enthielten. Bei ähnlichen Versuchen mit geringeren Mengen Kochsalzlösung sah GRÜTZNER[3] den Pepsingehalt der Schleimhaut sinken und die Drüsen in den für jede energische Absonderung charakteristischen histologischen Zustand übergehen.

Wie so viele andere, so werden auch die Magendrüsen durch Pilocarpininjection in Thätigkeit versetzt. Um hierüber Sicherheit zu erlangen, muss vor der Einspritzung der Oesophagus geschlossen werden, da sonst massenhaft Speichel verschluckt wird. Nach wiederholter Injection kleiner Dosen fand ich in dem Magen stets nicht unerhebliche Mengen sauren Saftes vor.

1 BLONDLOT, Traité analytique de la digestion. p. 219. Paris 1843. — FRERICHS, Verdauung, S. 788. — KÜHNE, Physiologische Chemie. S. 28.

2 BRAUN, Eckhard's Beitr. z. Anat. u. Physiol. VII. S. 52. 1876.

3 GRÜTZNER, Neue Untersuchungen über die Bildung und Ausscheidung des Pepsin. S. 85. Breslau 1875.

III. Einfluss des Nervensystems auf die Bildung der Magensecrete.

Während bei den Speicheldrüsen der directe Einfluss der zu ihnen tretenden Nerven auf ihre Absonderungsthätigkeit mit Sicherheit festgestellt ist, lässt sich ein ebenso unzweifelhafter Beweis für die Abhängigkeit der Secretionsvorgänge in der Magenschleimhaut von der Einwirkung des Nervensystems bis jetzt nicht führen.

Zwar scheinen mancherlei Wahrnehmungen ein Eingreifen besonderer Absonderungsnerven in die secretorischen Vorgänge wahrscheinlich zu machen.

Schon der Umstand, dass jede mechanische Einwirkung auf die Oberfläche der Magenschleimhaut die Absonderung des Magensaftes anregt, ist sehr verführerisch für die Annahme eines durch Nerven vermittelten Reflexvorganges. Man könnte diese Vermuthung selbst der Erfahrung gegenüber vertheidigen, dass mechanische Reizung ihre Wirkung auch dann nicht versagt, wenn alle nervösen Verbindungen des Magens mit den grossen Nervencentris getrennt sind. Es blieben ja als möglicher Weise reflectorisch wirksame Centra immer noch die zahlreichen, in der Magenwandung selbst gelegnen Ganglienzellen übrig. Allein vollständige Sicherheit scheint mir jene Auffassung nicht zu haben, wenn ich daran denke, dass nach den schönen Untersuchungen Darwin's bei Pflanzen durch mechanische Reizung Drüsenabsonderung herbeigeführt werden kann.[1] Die Möglichkeit kann, so weit ich sehe, nicht ausgeschlossen werden, dass die mechanischen Einflüsse direct auf die absondernden Drüsen des Magens einwirken. Die Fortleitung des Reizes auf die Drüsenzellen in der Continuität des Epithels scheint mir hier nicht schwieriger verständlich, als bei den oben erwähnten pflanzlichen Absonderungsorganen.

Als eine weitere, bei der vorliegenden Frage mit in Betracht kommende Erscheinung ist die Röthung des Blutes in den Magenvenen während des Verdauungszustandes zu erwähnen. Die Analogie mit dem thätigen Zustande in den Speicheldrüsen springt in die Augen. Aber eben doch nur eine Analogie. Auch in den Speicheldrüsen hängt die Gefässerweiterung bekanntlich von andern Nervenfasern ab, als die Bildung des Secretes. Daraus, dass der Magen im Secretionszustande Erscheinungen zeigt, welche auf den Besitz gefässerweiternder Nerven schliessen lassen, folgt jedenfalls noch nicht mit Sicherheit, dass er auch über die zweite Classe von Nervenfasern, die secretorischen, verfügen müsse.

---

1 Ch. Darwin, Insectenfressende Pflanzen. Deutsch von Carus. Stuttgart 1876.

Ein sicherer Beweis für die Mitwirkung von Nerven bei der Einleitung der Magensaftsecretion würde es sein, wenn die mehrfachen Angaben über allen Zweifel ständen, dass der blosse Anblick von Speisen bei hungrigen Individuen genüge, die Absonderung herbeizuführen. Solches vielfach bei Hunden gesehen zu haben, geben z. B. Bidder & Schmidt[1] an, auch dann, wenn durch Unterbindung der Speichelgänge der Verdacht beseitigt worden war, als könne die aus der Magenfistel strömende Flüssigkeit von verschlucktem Speichel herrühren. Ganz besonders interessant ist eine einschlägige Beobachtung Richet's[2] am Menschen. Bei der Versuchsperson, Marcelin R., war ein vollständiger Verschluss der Speiseröhre vorhanden, dessentwegen Verneuil mit bestem Erfolge eine Magenfistel anlegte. Der Oesophagus war so unwegsam, dass beim Kauen von Kaliumeisencyanür keine Spur dieses noch in kleinsten Mengen so leicht entdeckbaren Salzes in dem Magen nachgewiesen werden konnte. Wurden dem Patienten stark schmeckende Speisen (Zucker, Citronenscheiben u. s. f.) zum Kauen gegeben, so entleerten sich aus der Magenfistel jedes Mal reichliche Mengen von Magensaft. Diese Angaben scheinen allerdings vollständig unverdächtig, selbst gegenüber den negativen Ergebnissen, zu welchen bei ähnlichen Versuchen an Magenfistelhunden Braun gelangte[3]; sie scheinen einer reflectorischen Auslösung der Magensaftabsonderung das Wort zu reden. Wie aber, wenn die reflectorische Wirkung zunächst nur in Erregung von Magenbewegungen bestände und erst diese die unmittelbare Ursache der Absonderung würden? Oder wenn es sich um vasomotorische Reflexe handelte, welche indirect zur Absonderung führen? Das Gewicht dieser Bedenken steigt für mich durch die bereits oben erwähnte Thatsache, dass in einem isolirten Fundusblindsacke die Absonderung selbst durch Kauen und Verschlucken von Speisen keineswegs sofort, sondern erst nach mehr oder weniger langer Zeit angeregt wird. Es muss demnach, meine ich, der gänzliche Mangel directer Beweise bezüglich der Annahme absondernder Nerven zum Mindesten vorsichtig machen.

Während bei den Speicheldrüsen, Thränendrüsen u. s. f. gewisse von Aussen an diese Organe herantretende Nerven, wenn durch die Ströme des Magnetelectromotors erregt, lebhafte Absonderung hervorrufen, ist es mir auf keine Weise gelungen, ein gleiches Resultat

---

1 F. Bidder & C. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. S. 35. Mitau u. Leipzig 1852.

2 Ch. Richet, Journ. de l'anat. et d. l. physiol. 1878. p. 170.

3 Braun, Eckhard's Beitr. z. Anat. u. Physiol. VII. S. 42. 1876.

durch die den Magen versorgenden Nerven zu erzielen. Ich verfuhr bei diesen Versuchen so, dass ich durch eine weite Fistel in den leeren Magen hungernder Thiere einen FERGUSSON'schen Scheidenspiegel einführte (bekanntlich eine aussen geschwärzte, innen hell spiegelnde Glasröhre) und mittelst derselben die Schleimhaut sorgfältig beobachtete, während die Vagi oder die Splanchnici oder das verlängerte Mark gereizt wurden. Ich habe niemals Absonderung wahrnehmen können. Wurden die Vagi sehr stark erregt, so schien sich einige Male der Magen mit Flüssigkeit zu füllen. Allein es ergab sich sehr bald, dass hier nur eine Rückbeförderung von Darminhalt durch antiperistaltische Bewegungen vorlag; darüber liess die Beimengung von Galle und von bereits im Darme befindlichen Speisetheilen keinen Zweifel. Bei der Splanchnicusreizung erblasste die Schleimhaut des Fundus sichtlich, zum Zeichen der Wirksamkeit der electrischen Ströme; die Falten derselben machten kleine Bewegungen, als wollten sie sich aufrichten. Trotzdem trat keine merkliche Absonderung ein.

Mit diesen negativen Resultaten der Reizung der Magennerven stehen die Ergebnisse ihrer Durchschneidung im vollsten Einklange. Sie ist seit langer Zeit an den herumschweifenden Nerven geübt worden; über den Einfluss dieser Operation existirt eine weitläufige, mit A. VON HALLER beginnende Literatur. Während frühere Forscher nach derselben eine gänzliche Aufhebung oder doch mehr oder weniger intensive Störung der Magenverdauung eintreten zu sehen vermeinten, hat sich später nach völliger Uebereinstimmung einer Reihe von Beobachtern herausgestellt, dass im schlimmsten Falle nur eine unmittelbar auf den schweren Eingriff folgende, aber bald wieder weichende Unterbrechung der Absonderung des Magensaftes Platz greift. Nach verhältnissmässig kurzer Zeit, treten alle Acte der Magenverdauung, die secretorischen wie die motorischen, wieder in normaler Weise ein.

Wenn HALLER häufig als der Erste citirt wird, welcher die Störung der Magenverdauung nach Durchschneidung der herumschweifenden Nerven beobachtet habe, so sind dessen Angaben doch so kurz und so allgemeiner Natur, dass auf dieselben wenig Werth zu legen ist. Er sagt:[1] In cuniculis et canibus ligavi alterius primo lateris, deinde utriusque nervum vagum. Supervenerunt vomitus aut certe ad vomitum conatus, putredo eorum, quae ventriculo continebantur.

Im Verlauf dieses Jahrhunderts wurden zahlreiche Beobachtungen über die in Rede stehende Frage angestellt, von den verschiednen Forschern mit verschiednem Ergebnisse. Der hauptsächliche wenn auch nicht

1 A. v. HALLER, Elementa physiologiae Lausannae. p. 462. 1757.

einzige Grund für diese Differenzen lag wohl darin, dass die einen Experimentatoren (früherhin alle) die Nv. vagi am Halse durchschnitten, die andern dagegen die Trennung unterhalb des Zwerchfelles vornahmen. In dem ersteren Falle werden bekanntlich schwere und schliesslich lethal verlaufende Störungen der Athmung und des Kreislaufes herbeigeführt; ihre Folgen für das Allgemeinbefinden der Thiere ziehen den Magen in Mitleidenschaft. Denn bekanntlich hebt jede intensiv fieberhafte Affection die Absonderung des Magensaftes auf oder setzt dieselbe doch sehr wesentlich herunter.

Dass die Absonderung sauren Saftes nach der Durchschneidung der Vagi am Halse gänzlich stocke, behaupteten z. B. Wilson Philipp[1] (die Bewegungen des Magens bestehen fort), in neuerer Zeit Frerichs[2] (bei Hunden, Katzen, Kaninchen bleiben die Nahrungsmittel nach der Durchschneidung unverändert, der Mageninhalt reagirt nicht sauer, sondern alkalisch wegen Alteration der Secretion. F. lässt die Möglichkeit offen, dass später die normale Absonderung sich vielleicht wieder herstellt, da die sympathischen Geflechte des Plex. coeliacus unversehrt bleiben), Cl. Bernard[3] (bei Magenfistelhunden kann man beobachten, dass nach der Durchschneidung die Schleimhaut erblasst, livide wird, die saure Reaction aufhört und alkalischer Absonderung Platz macht) u. A.

Eine grössere Anzahl von Forschern erklärt sich nicht sowohl für gänzliche Unterbrechung, als für Verlangsamung der Verdauung, welche Manche nur von Störung der Magenbewegungen ableiten. Zu den Letzteren gehören z. B. Breschet und Milne-Edwards[4]: Die Verdauung lasse sich wieder in normalen Gang bringen, wenn man durch electrische Reizung der vagi Bewegungen des Magens hervorrufe, — eine von Müller und Dieckhoff[5] widerlegte Behauptung; — ferner Longet[6]: Milch gerinnt noch im Magen von Hunden, denen 1—2 Tage vorher die Nv. vagi durchschnitten worden sind. Bei mechanischer Reizung sondert die Magenschleimhaut noch Tropfen sauren Secretes ab, aber langsamer als im Normalzustande. Bringt man bei operirten Hunden kleine Mengen von Nahrungsmitteln, z. B. Fleisch, in den Magen, so werden sie völlig verdaut und in den Darm übergeführt. Bei Einführung grosser Mengen von Nahrungsmitteln wird der Speiseballen nur an seiner Oberfläche verdaut, in der Mitte nicht verändert. Nach diesen Erfahrungen glaubt L. die hauptsächlichste Ursache der Verdauungsstörung in der Schwächung der Magenbewegungen suchen zu müssen. Zu ähnlichen Anschauungen gelangten Bouchardat und Sandras[7] u. A.

Andre Beobachter sehen die Ursache der Verdauungsstörung in einer

---

1 Wilson Philipp, An experimental inquiry to the laws of the vital functions. p. 154. London 1818.

2 Frerichs, Art. Verd. in Wagner's Handwörterbuch. III. Abth. 1. S. 821. 823. 1846.

3 Cl. Bernard, Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. II. p. 421. 1858.

4 Breschet & Milne Edwards, Ann. des sciences naturelles. IV. p. 257. Paris 1825.

5 J. Müller, Handbuch der Physiologie. 4. Aufl. I. S. 459. Coblenz 1844.

6 Longet, Traité de physiologie. I. p. 274. Paris 1868.

7 Bouchardat & Sandras, Compt. rend. XXIV. p. 58. 1847.

wenn auch nicht völligen Aufhebung, so doch Verminderung der absondernden Thätigkeit des Magens, so J. Müller[1], welcher bei gemeinschaftlich mit Dieckhoff an Vögeln angestellten Versuchen den Magensaft zwar noch sauer fand, aber nicht in dem Grade, wie im Normalzustande.

Entscheidendere Resultate, als die in den obigen, unter sich widerspruchsvollen Angaben niedergelegten, wurden erst erlangt, nachdem man bessere Methoden theils der Beobachtung, theils der Trennung der Vagi anzuwenden begonnen. Zuerst waren es Bidder und Schmidt, die in ihrem classischen Werke über die Verdauungssäfte[2] länger ausgedehnte Beobachtungen über den Einfluss der Vagusdurchschneidung auf die Magensaftabsonderung anstellten. Der bemerkenswertheste Versuch (S. 93) lieferte das Ergebniss, dass bis 4 Stunden vor dem Tode des Thieres weder die Menge noch der Säuregehalt des Secretes von der Norm wesentlich abwich. In einem zweiten Falle sank die Absonderung auf eine sehr geringe Grösse. Diese Verminderung war aber nicht directe, sondern nur indirecte Folge der Operation. Denn das Thier vermochte weder Speise noch Trank in den Magen hinabzubefördern, so dass der Körper allmählich an Wasser verarmte. Wurden durch die Fistel in den Magen einige hundert Gramm Wasser eingespritzt, so begann nach deren Resorption ergiebige Secretion sauren Saftes von normalem Säuregehalte. Von der Herabsetzung der Absonderung rührte es auch wohl her, dass innerhalb des Magens Eiweisswürfel nach der Operation weniger energisch gelöst wurden, als vorher. — Mit jenen Beobachtungen stimmen ähnliche von Panum[3] überein, der nach Durchschneidung der Vagi in der ersten Zeit die Absonderung auf eine äusserst geringe Grösse sinken, allmählich aber wieder in die Höhe gehen sah.

Alle bisherigen Mittheilungen beziehen sich auf die Trennung der Vagi am Halse. Schon Magendie suchte den Folgen, welche diese Operation für die Herz- und Athmungsthätigkeit hat, dadurch zu begegnen, dass er die Trennung der Magenzweige des Nerven in der Brusthöhle vollzog, wonach er eine Störung der Chymification nicht beobachtet haben will.[4] Einen ähnlichen Weg schlug Brachet[5] ein; er bemerkte aber dabei, dass bei der von Magendie geübten Trennung der beiden Vagusstämme in der Brusthöhle neben dem Oesophagus gewisse Zweige unversehrt bleiben, welche tiefer in der bindegewebigen Umhüllung der Speiseröhre zum Magen verlaufen. Deshalb entschloss er sich zur totalen Durchschneidung des Oesophagus. Er fand die Speisen trotzdem an ihrer Oberfläche verdaut; die Unterbrechung der Verdauung rühre von der motorischen Lähmung her. Vollkommene Erhaltung der Verdauung nach Durchschneidung der Vagusstämme unterhalb des Zwerchfelles am

1 J. Müller, Handbuch der Physiologie. 4. Aufl. I. S. 459. Coblenz 1844.
2 F. Bidder & C. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. S. 90.
3 Panum, Bibliothek for Laeger VI. (Schmidt's Jahrb. XCIII. S. 156. Ref. v. d. Busch. 1856.
4 Magendie, Physiologie, übersetzt von Heusinger. II. S. 84. Eisenach und Wien 1836.
5 Brachet, Practische Untersuchungen über die Verrichtungen des Gangliennervensystems. Deutsch von Flies. S. 158. Quedlinburg u. Leipzig 1836.

For. oesophageum beobachtete in einer grösseren Versuchsreihe an Hunden KRITZLER[1].

Die sorgfältigste Revision aller Versuche seiner Vorgänger hat SCHIFF angestellt[2]. Nach Durchschneidung der Vagi am Halse tritt nur in der ersten Zeit eine Störung der Absonderungsvorgänge, namentlich auch der Pepsinbildung, in der Magenschleimhaut ein; saurer Saft wird nur in so geringer Quantität secernirt, dass ein wenig verschluckter Speichel zur Neutralisation genügt und bei Injection von kohlensaurem Natron die Reaction der Magenschleimhaut lange alkalisch bleibt. Nimmt man die Trennung der Vagusstämme und der gesammten in dem Bindegewebe um den Oesophagus verlaufenden Nerven an der Cardia vor, so wird im glücklichen Falle die Verdauung gar nicht unterbrochen, jedenfalls tritt nach kurzer Zeit wieder saure Absonderung ein, und zwar so reichlich, dass in den Magen injicirtes kohlensaures Natron sehr schnell neutralisirt wird.

Wenn somit nach den eben mitgetheilten Beobachtungen Absonderung normalen sauren Magensaftes auch ohne Beihülfe der Nv. vagi erfolgen kann, so gilt dasselbe ebenso bezüglich der sympathischen Magengeflechte. Schon PINCUS[3] vermisste jede Secretionsänderung im Magen nach Ausrottung des Plex. coeliacus bei Hunden, Katzen, Kaninchen. ADRIAN[4] konnte weder durch Reizung des Plex. coeliacus Absonderung hervorrufen, noch nach Exstirpation dieselbe aufheben. Zu gleich negativen Resultaten gelangte auch SCHIFF[5]; selbst wenn der Entfernung des Plex. coeliacus die Durchschneidung sämmtlicher Magenzweige des Vagus voraufgegangen war, kehrte nach einiger Zeit die normale Verdauung wieder.[6]

Das Ergebniss der zahlreichen obigen Beobachtungen lautet also ohne Zweifel dahin, dass die von Aussen an den Magen herantretenden Nerven keinen nachweisbaren Einfluss directer Art auf die Absonderung besitzen. Der Erfolg localer mechanischer Reizung der Schleimhaut kann vielleicht auf die Mitwirkung secretorischer Nerven, welche ihr Reflexcentrum in der Magenwand selbst haben müssten, bezogen werden. Doch liegt auch unbestreitbar die Möglichkeit unmittelbarer Einwirkung auf die secernirenden Elemente vor; eine sichere Entscheidung zu geben, reichen die bisherigen Beobachtungen nicht aus.

1 KRITZLER, Ueber den Einfluss des nv. vagus auf die Beschaffenheit der Secretion der Magensaftdrüsen. Giessen 1860.

2 SCHIFF, Leçons sur la physiologie de la digestion. I. p. 336 u. fg. Florence et Turin, Paris, Berlin 1867.

3 PINCUS, Experimenta de vi nervi vagi et sympathici ad vasa, secretionem, nutritionem tractus intestinalis et renum. Breslau 1856.

4 ADRIAN, Eckhard's Beitr. z. Anat. u. Physiol. III. S. 59. Giessen 1863.

5 SCHIFF, Leçons sur la physiologie de la digestion. II. S. 396.

6 Vgl. auch S. LAMANSKY: Ztschr. f. rat. Med. (3) XXVIII. S. 59. 1866. Ferner BRAUN, Eckhard's Beitr. z. Anat. u. Physiol. VII. S. 59 u. fg. Giessen 1876. — Nach Durchreissung der nv. splanchnici dauerte die Absonderung ungestört fort, ja sie schien sogar einige Male in die Höhe zu gehen.

DRITTES CAPITEL.

Die Bildung der einzelnen Absonderungsproducte.

I. Die Absonderung des Schleimes.

Während im nüchternen Zustande nur eine dünne Schleimlage die innere Oberfläche des Magens bedeckt, wird während der Verdauung die Schleimsecretion in merklichem, aber bei verschiedenen Thierclassen immerhin verschiedenem Maasse gesteigert. Am geringsten ist die Mehrproduction von Mucin bei Fleischfressern (Hund, Katze), am stärksten bei Pflanzenfressern (Kaninchen, namentlich Meerschweinchen).

Dass der schleimbildende Apparat in dem Oberflächenepithel der Magenschleimhaut gegeben sei, darüber herrscht nicht der mindeste Zweifel. Das Protoplasma der in dem ersten Capitel beschriebenen Zellen geht Mucinmetamorphose ein. Die Mucinumwandlung scheint nicht von vornherein das gesammte Protoplasma gleichzeitig zu betreffen, sondern nur allmählich von der freien Basis nach der Spitze der Zelle hin fortzuschreiten. Denn in verdauenden Mägen findet man in der Regel nur den vordern Theil des Protoplasmas umgewandelt und in den eigenthümlichen, für die Schleimmetamorphose charakteristischen Quellbarkeitszustand übergeführt, während in dem hintern, den Kern einschliessenden Theile der Zelle das Protoplasma keine sichtlichen Veränderungen aufweist. Dass aber schliesslich die Mucinmetamorphose auch auf diesen sich fortsetzt, lehren die leeren Zelldüten, welche man während der Verdauung abgestossen und dem den Speiseballen umhüllenden Schleime beigemengt findet, vereinzelt bei Hunden, in grossen Mengen bei Kaninchen und Meerschweinchen. Der Ersatz geschieht von der unter den Cylinderzellen befindlichen Lage rundlicher Ersatzzellen aus (vgl. oben Cap. VII).

In der geschilderten Weise wird die Schleimbildung bereits von TODD-BOWMAN[1], von DONDERS[2] u. A. beschrieben.

Neuerdings hat, wie schon oben bei Beschreibung des Magenepithels bemerkt worden, BIEDERMANN[3] einer Auffassung der Schleimbildung Geltung zu verschaffen versucht, welche von der bisher giltigen wesentlich abweicht. Der vordere Theil des Zellinhaltes bilde sich zu einer dunkeln

1 TODD-BOWMAN, Physiological anatomy of man II. p. 192. London 1856.
2 DONDERS, Lehrbuch der Physiologie. I. S. 106. 1856.
3 BIEDERMANN, Sitzgsber. d. Wiener Acad. 3. Abth. LXXI. 1875.

grobkörnigen, leichtquellbaren Masse um, welche sich chemisch different von dem in der Umgebung des Kernes unverändert gebliebenen Protoplasmareste verhalte und bei manchen Thieren nach Behandlung mit Osmiumsäure und Glycerin eine feine, auf Porencanäle deutende Längsstreifung zeige. Entweder dringe der in der Zelle gebildete Schleim fortwährend durch jene Porencanäle durch, oder der Pfropf wandle sich an seinem obern freien Ende fortwährend in Schleim um, während er von unten her fortwährend anwachse. — Ich habe bei sehr häufigen Untersuchungen des Magenepithels keine Andeutung wirklicher Porencanäle finden können und sehe keinen Grund, den „Pfropf“ als besonderes organisirtes Gebilde anzusehen. Derselbe ist Nichts, als der in der Mucinmetamorphose begriffene Theil des Protoplasmas, der natürlich von dem unveränderten Protoplasma chemisch verschieden ist. —

Ueber den Ersatz der Epithelzellen macht Watney einige nähere Angaben.[1] Sie vermehren sich durch Theilung, indem von ihrem untern Ende kleine runde Zellen abgeschnürt werden, wie sie bereits oben als subepitheliale Zellen beschrieben wurden. Indem diese letzteren an Grösse zunehmen und sich von Neuem theilen, drängen sie sich von unten her zwischen die gewöhnlichen Epithelzellen ein und bilden durch Vermehrung knospenartig gestaltete Gruppen, welche sich besonders häufig bei jungen, aber auch constant bei erwachsenen Thieren vorfinden und deren Elemente schliesslich, an Länge zunehmend, so dass sie die freie Magenfläche erreichen, zu gewöhnlichen Epithelzellen werden.

II. Die Stätten der Pepsinbildung in der Magenschleimhaut.

1. *Aeltere Vorstellungen.*

Nachdem Wassmann in seiner vortrefflichen Dissertation[2] zuerst die beiden Drüsenformen des Magens gefunden, trat ihm begreiflicher Weise sofort die Frage entgegen, welche Drüsen als die Bildungsstätte des verdauenden Princips anzusehen seien. Nach einigen einfachen Beobachtungen gelangte er zu dem Schlusse, dass das Pepsin in den Drüsen der Pars glandulosa[3] bereitet werde.

Denn Stückchen dieser Schleimhautparthie, mit sehr verdünnten Säuren in der Wärme kurze Zeit digerirt, lösen sich mit Hinterlassung nur geringer Flöckchen auf. Bruchstücke der übrigen Schleimhaut schwellen in verdünnter Säure nur an, ohne sich zu lösen. Diese Beobachtung ist später z. B. von Schiff[4] mit ähnlichem Resultate wiederholt worden: Schleimhautstücke der Pylorusgegend widerstehen der Selbstverdauung 8—10 mal so lange, als Stücke der Fundusgegend.

Wird ferner gekochtes Eiweiss bei 35—40° C. mit angesäuertem Wasser digerirt, dem ein Stückchen der Fundusschleimhaut zugesetzt

1 Watney, Philos. Transact. CLXVI. pt. 2. p. 471.
2 Wassmann, De digestione nonnulla. Berolini 1839.
3 So nannte er denjenigen Theil der Schleimhaut, dessen Drüsen Belegzellen enthalten.
4 Schiff, Leçons sur la physiologie de la digestion. II. 286. 1867.

worden ist, so löst es sich in 1—1½ Stunden. Schleimhautstücke der Pylorusgegend bewirken die Lösung erst in 6—8 Stunden.

Endlich gelingt es sehr schwer, die klein geschnittene P. glandulosa durch anhaltende Behandlung mit Wasser von allem Pepsin zu befreien; die übrige Schleimhaut büsst schon durch 3—4maliges Auswaschen mit Wasser ihr Pepsin ein, was zu dem Schlusse führt, dass das Pepsin hier nur durch Imbibition aufgenommen ist.

Wassmann folgerte aus diesen drei Beobachtungen, dass der „drüsige" Theil der Schleimhaut, wo nicht die einzige, so doch die hauptsächlichste Quelle des Pepsin sei. Da sich bei Wiederholungen seiner Versuche[1] stets ähnliche Resultate in Bezug auf das Verdauungsvermögen der Fundus- und der Pylorusschleimhaut ergaben, wurde die Ansicht zu einer allgemeinen und unangefochtenen, dass die Pepsinbildung ausschliesslich den „Labzellen" der Fundusdrüsen zukomme. Der etwaigen functionellen Bedeutung der Pylorusdrüsen wurde kaum ausdrücklich gedacht; man sah sie stillschweigend als einfache Fortsetzungen des Schleim bereitenden Oberflächenepithels an.

So blieben die Vorstellungen, bis Rollet's und meine Arbeiten über den Bau der Labdrüsen durch die Entdeckung des constanten Vorkommens zweier verschiedner Zellenarten in den Fundusdrüsen und der von mir gelieferte Nachweis bestimmter typischer Veränderungen der Hauptzellen während des Ablaufes einer Verdauungsperiode von Neuem die Frage nach dem Sitze der Pepsinbildung anregten. Auf Grund einiger vorläufiger Beobachtungen sprach ich mit allem Vorbehalte die Vermuthung aus, die Hauptzellen möchten die Pepsinbildner, die Belegzellen die Säurebildner des Magensaftes sein. Die experimentelle Prüfung dieser Frage hat zu einer fast zu grossen Zahl von Arbeiten geführt, die nicht sowohl in ihren thatsächlichen Ergebnissen, als in ihren Schlüssen oft einander widersprechen. In dem Folgenden ist es meine Aufgabe, eine Darstellung des heutigen Standes der vorliegenden Streitfrage zu geben. Wem meine Auseinandersetzung zu ausführlich erscheinen sollte, den bitte ich in Erwägung zu ziehen, dass das vorliegende Lehrbuch ganz wesentlich die Aufgabe hat, den augenblicklichen Stand unsrer Kenntnisse in den verschiednen Abschnitten der Physiologie möglichst ausführlich zu skizziren, und dass diese Aufgabe eine um so eingehendere Behandlung erheischt, je mehr die einzelnen Fragen sich in dem Stadium der Discussion befinden. Das Für und Wider knüpft sich in dem vorliegenden Falle zum guten Theile an die angewandten Untersuchungsmethoden, weshalb ich auch von einer Erörterung der letzteren nicht Umgang nehmen darf.

2. *Quantitative Schätzung des Pepsingehaltes in Lösungen.*

Da eine quantitative Bestimmung gelösten Pepsins an der Unmöglichkeit seiner vollständigen Reindarstellung scheitert, ist man auf blosse Schätzung des relativen Gehaltes an dem Fermente ver-

---

1 Vgl. Kölliker (und Goll), Microscopische Anatomie. II. (2) S. 146. 1854. — Donders, Lehrbuch der Physiologie. Deutsch von Theile. I. S. 205. 1856. — Schiff, Leçons sur la physiologie de la digestion. II. p. 287. 1867.

wiesen, für welchen die Eiweiss verdauende Wirksamkeit der Lösungen einen Maassstab giebt.[1]

Die letztere hängt aber, ausser von dem Gehalte an Pepsin, auch ab von dem Gehalte an Salzsäure und, bis zu einer gewissen Grenze, an sonstigen Beimengungen (Salzen, Peptonen u. s. f.). Soll die Eiweissverdauung ein Maass für den Pepsingehalt verschiedner Lösungen abgeben, so muss ihr Säuregehalt gleich und ihr Salz- resp. Peptongehalt so gering sein, dass die aus dem letzteren hervorgehenden Störungen des Verdauungsprocesses von verschwindender Grösse werden. Damit der Peptongehalt während des Ablaufes des Versuches nicht in störender Weise steige, müssen verhältnissmässig grosse Volumina von Flüssigkeit auf kleine Albuminatmengen einwirken.

Als Säuregrad für die Lösungen ist, wenn es sich um Einwirkung auf rohen Faserstoff handelt, ein Gehalt von 0,86—1,0 grm. *ClH* im Liter, wenn coagulirtes Hühnereiweiss das Verdauungsobject bildet, ein Gehalt von 1,2—1,6 grm. im Liter der günstigste.

Bedingung bei der Vergleichung der Lösungen ist ferner Gleichheit ihrer Temperatur. Bei 37—40 °C. geschieht die Verdauung ausserordentlich viel schneller, als bei mittlerer Zimmertemperatur.

Wenn Lösungen von steigendem Pepsingehalte in gleichem Volumen auf gleiche Mengen von Albuminaten einwirken, so steigt im Allgemeinen mit dem Gehalte die Lösungsgeschwindigkeit, anfangs schneller, später langsamer, bis sie schliesslich von einer gewissen Grenze ab bei fernerer Steigerung nicht mehr in die Höhe geht. Wenn daher zwei Pepsinlösungen von unbekanntem Gehalte unter gleichen Bedingungen gleiche Lösungsgeschwindigkeit zeigen, so folgt daraus noch nicht, dass sie auch gleiche Pepsinmengen enthalten. Die letzteren können sehr verschieden sein, wenn sie jenseits jener Grenze liegen, die das Maximum der Lösungsgeschwindigkeit bezeichnet. Daraus ergiebt sich die practische Regel, dass in solchen Fällen die gleich wirksamen Pepsinlösungen mehrfachen Proben bei steigender Verdünnung durch Salzsäure von 0,1 % unterworfen werden müssen, um festzustellen, ob auch dann noch Gleichheit der Wirksamkeit für die entsprechenden Verdünnungen besteht.

Diese Grundsätze, welche ganz allgemein bei jeder quantitativen Pepsinschätzung zu beachten sind, vorausgesetzt, kann nun die Lösungsgeschwindigkeit nach verschiednen Methoden bestimmt werden.

1. Wägungsmethode. Man lässt gleiche Volumina der Pepsinlösungen (natürlich von gleichem Säuregrade) auf gleiche Gewichte

1 Viele der nachfolgenden Regeln sind Brücke's lehrreicher Abhandlung über die Verdauung in Bd. XXXVII der Wiener Sitzungsberichte S. 139, 1859 entnommen.

coagulirten und hinreichend zerkleinerten Eiweisses gleiche Zeiten einwirken und bestimmt den Gewichtsverlust. Er ergiebt sich, wenn man den Procentgehalt des verwandten Eiweiss an bei 100° getrockneter Substanz und den bei 100° C. getrockneten Rückstand des der Verdauung unterworfenen Eiweissgewichtes ermittelt. Diese von BIDDER und SCHMIDT in grosser Ausdehnung benutzte Methode ist einerseits sehr zeitraubend und setzt andrerseits die Disposition über grössere Mengen der Pepsinlösungen voraus, die doch nicht immer zur Hand sind.

2. Methode von BRÜCKE. Man stellt von zwei zu vergleichenden Pepsinlösungen, die beide auf den gleichen Säuregehalt von 0,1 % gebracht werden, in Reagirgläsern, eine Reihe von Verdünnungen mit Salzsäure der gleichen Concentration her, z. B.

Glas	Pepsinlösung vom Säuregrad 0,1%	Salzs. von 0,1%
	Ccm.	Ccm.
A	16	0
B	8	8
C	4	12
D	2	14
E	1	15
F	0,5	15,5
G	0,25	15,75

Eine eben solche Reihe *a*, *b*, *c* . . . wird von der zweiten Pepsinlösung bereitet. Dann bringt man in jedes Gläschen eine Flocke gut gereinigten rohen Faserstoffes und vergleicht für die einzelnen Glieder beider Reihen die Zeiten, welche sie zur Lösung ihrer Fibrinflocke brauchen. Enthält z. B. die zweite Pepsinlösung 4 mal so viel Pepsin als die erste, so wird die Fibrinflocke gleichzeitig gelöst sein in *c* und *A*, *d* und *B*, *e* und *C*, *f* und *D* u. s. f. Die stärkeren Verdünnungen geben einen in höherem Grade zuverlässigen Maassstab für das Verhältniss des Pepsingehaltes als die schwachen, weil kleine Unterschiede des Gehaltes in den Unterschieden der Verdauungszeiten bei niederer Concentration deutlicher hervortreten, als bei höherer, und weil aus Verunreinigungen der Pepsinlösungen (z. B. durch Peptone oder Albuminate) für die stärkeren Concentrationen grössere Störungen in ihrer Wirksamkeit erwachsen, als für die schwächeren.

3. Methode von GRÜNHAGEN[1]. Man lässt weissgewaschenes Blutfibrin in Salzsäure von 0.2 % zu einer steifen Gallerte aufquellen. Gleiche Volumina desselben, in kleinen Gefässen, z. B. Porcellan-

1 GRÜNHAGEN, Arch. f. d. ges. Physiol. V. S. 203. 1872.

tiegeln, abgemessen, werden auf Filtra gleicher Grösse in gleichen Glastrichtern gebracht und zu denselben kleine, aber gleiche Volumina der zu untersuchenden Pepsinlösungen gesetzt. Unter dem Einflusse des Pepsins verflüssigt sich die Fibringallerte und filtrirt in dem Maasse ab, als die Verflüssigung fortschreitet. Graduirte kleine Maasscylinder unter den Trichtern nehmen die Filtrate auf und dienen zur unmittelbaren Volumsbestimmung derselben. Um die Einwirkung des Pepsin bei Körpertemperatur vor sich gehen zu lassen, hat Grützner[1] in ein Wasserbad von kreisrundem Boden zwölf gleiche Blechhülsen für die Aufnahme von ebensoviel Trichtern in der Art einrichten lassen, dass jene Hülsen von dem erwärmten Wasser rings umspült werden.

Grützner und Ebstein[2] haben gezeigt, dass bei der angeführten Abänderung die Grünhagen'sche Methode zur Entdeckung selbst geringer Veränderungen des Pepsingehaltes ausreicht, soferne dieser nicht allzu klein wird. Selbstverständlich giebt das Verhältniss der Filtratmengen kein Maass für das Verhältniss der Pepsinmengen in den Lösungen, da beide Grössen einander nicht proportional sind.

4. Colorimetrische Methode von Grützner[3]. Wenn man mit Carmin gleichmässig gefärbten Faserstoff verdauen lässt, nimmt die Flüssigkeit in dem Maasse, als die Lösung des Fibrin vorschreitet, einen immer tieferen Farbenton an, welcher von in derselben suspendirten feinsten Carminpartikelchen herrührt, die durch die Fibrinlösung frei geworden sind. Die Tiefe des Farbentones, welchen unter übrigens ganz gleichen Umständen Pepsinlösungen von verschiednem Gehalte erlangen, giebt ein Maass für die Geschwindigkeit ihrer Einwirkung. Mit der nöthigen Sauberkeit ausgeführt, liefert diese Methode vortreffliche Resultate; die hier und da erhobenen Einwände beruhen meiner vielfachen Erfahrung nach nur auf Mangel an Accuratesse bei der Ausführung. Der Vorzug der Versuchsweise besteht in der Schnelligkeit, mit welcher die Ergebnisse erlangt werden, in der grossen Empfindlichkeit, und endlich darin, dass man den Fortschritt der Faserstofflösung an der Zunahme der Röthung während des Ablaufes jedes Einzelversuches zu controlliren im Stande ist. Bei der Ausführung des Verfahrens kommt es auf Beachtung bestimmter Punkte an:

a) Der Faserstoff muss gleichmässig gefärbt sein, was leicht gelingt, wenn man ihn in einem verhältnissmässig grossen Volumen schwach am-

1 Grützner & Ebstein, Arch. f. d. ges. Physiol. VIII. S. 122. 1874.

2 Dieselben, Ebenda. S. 129.

3 Grützner, Arch. f. d. ges. Physiol. VIII. S. 452. 1874; Neue Untersuchungen über Bildung und Ausscheidung des Pepsin. Habilitationsschrift. Breslau 1875.

moniakalischer Carminlösung (von $^1/_4$—$^1/_5$ % Gehalt) etwa einen Tag lang liegen lässt. Nach gründlichem Auswaschen auf einem Siebe unter dem Strahle der Wasserleitung, bis das Wasser absolut farblos abläuft, lässt man den Faserstoff[1]) in dem 5 fachen Volumen Salzsäure von 0.2 % zu einer rothen Gallerte aufquellen, und verwendet diese in zerkleinertem Zustande zur künstlichen Verdauung, indem man in gleiche Volumina der zu vergleichenden Pepsinlösungen gleiche Volumina der rothen Gallerte bringt.

b) Die Schätzung des Röthungsgrades zu erleichtern und zu sichern, kann man sich mit Vortheil eine Farbenscala aus Carminglycerin von 0.1 % Carmingehalt bereiten. In Reagensgläschen von derselben Weite, wie sie für die Verdauungsversuche benutzt werden (etwa 1.5 Ctm. Durchmesser), wird eine zehngliedrige Scala hergestellt, deren hellstes Glied 19.9 Ccm. Wasser und 0.1 Carminglycerin enthält, jedes folgende Glied 0.1 Ccm. Wasser weniger und 0.1 Ccm. Carmin mehr, das dunkelste Glied also 19.0 Wasser und 1.0 Carminlösung. Diese Reihe gefärbter Gläschen wird auf einem Reagensgläsergestell aufgestellt, dessen Rückseite mit einem Blatte weissen Seidenpapiers behufs Gewinnung eines gleichmässig erhellten Hintergrundes überspannt ist. Hat nun z. B. von zwei zu vergleichenden Pepsinlösungen nach einer gewissen Zeit die eine den Farbenton des zweiten, die andre den Farbenton des achten Gliedes der Scala angenommen, so hat die letztere viermal so viel Fibrin zur Lösung gebracht, als die erstere, weil das zweite Scalenglied 0.2 Ccm. Carminglycerin, das achte Glied 0.8 Ccm. enthält.

Es versteht sich von selbst, dass die Unterschiede der Färbung in den zu vergleichenden Lösungen im Laufe der Zeit abnehmen und schliesslich sich vollständig ausgleichen müssen, weil ja auch die schwächeren Lösungen zuletzt den gesammten Faserstoff verdauen.

3. *Die Schätzung des Pepsingehaltes in der Magenschleimhaut.*

Um den Vorgang der Pepsinbildung in der Magenschleimhaut zu verfolgen, sind Methoden nothwendig, welche es gestatten, den Gehalt derselben an jenem Fermente unter verschiedenen physiologischen Umständen zu ermitteln. Von einer wirklichen quantitativen Bestimmung des absoluten Gehaltes kann schon deshalb nicht die Rede sein, weil eine Reindarstellung des Pepsin aus Lösungen nicht gelingt. Aber auch die Unmöglichkeit, die gesammte Menge desselben aus der Schleimhaut zu extrahiren, würde ein Hinderniss für eine absolute Bestimmung abgeben. Es bleibt Nichts übrig, als Schätzung der relativen Mengen, welche in der Schleimhaut vorräthig sind.

Doch auch die Durchführung der letzteren Aufgabe wird dadurch

---

1 Für spätere Versuche kann er in concentrirtem Glycerin, welches 0,1 % gelöstes Carmin enthält, aufbewahrt werden. Vor der Benutzung muss natürlich das Glycerin sorgfältig ausgewaschen werden.

erschwert, dass das Pepsin in der Magenschleimhaut sich in zwei verschiednen Zuständen befindet: ein gewisser Antheil desselben geht schnell in die zur Lösung angewandten Flüssigkeiten über, ein andrer Antheil langsam und nur sehr allmälig. Auf dem letzteren Umstande beruht es, dass, wie schon BRÜCKE[1] bemerkte, eine Magenschleimhaut, die oft hinter einander bis zu vollständigem Zerfall ihrer Elemente mit immer neuen Mengen verdünnter Salzsäure ausgezogen wird, an die letztere wieder und wieder Pepsin abgiebt, oder, wie SCHIFF[2] gesehen, dass ein salzsaures Infus der Schleimhaut lange Zeit, selbst Wochen hindurch, an Pepsin immer reicher und reicher wird, wenn man grosse Flüssigkeitsmengen zur Extraction anwendet.

Untersuchungen von EBSTEIN und GRÜTZNER[3] haben nachgewiesen, dass der schwer lösliche Antheil des Pepsin in den Magendrüsen nicht frei, sondern an eine andre Substanz, wahrscheinlich an ein Albuminat, gebunden ist, — eine Verbindung, die sie als pepsinogene Substanz bezeichnen, SCHIFF Propepsin benennt.

Für die Existenz einer derartigen Verbindung sprechen hauptsächlich folgende Gründe:

1) Lässt man auf eine getrocknete und zerkleinerte Magenschleimhaut (vom Fundus oder Pylorus) Glycerin einwirken, so gewinnt man ohne Weiteres aus derselben stets weniger Pepsin, als wenn der Glycerinextraction eine Behandlung mit einprocentiger Kochsalzlösung oder 0.2 procentiger Salzsäure vorausging. Die Ursache hiervon liegt nicht darin, dass das Glycerin für sich nur ein enge begrenztes Lösungsvermögen für Pepsin besitzt, denn der Pepsingehalt des infundirten Glycerins steigt mit der Menge der benutzten Schleimhaut in schnellem Verhältniss. Der Grund muss vielmehr darin gesucht werden, dass nur ein Theil des Pepsin in Glycerin leicht löslich ist, ein andrer erst durch Zusatz von Kochsalz oder Salzsäure löslich gemacht wird, indem die letzteren Substanzen das Pepsin von einem andern Körper abspalten, das Salz weniger vollständig, die Säure vollständiger.

2) Ein wässriges Extract der Magenschleimhaut wird filtrirt und bei 40 ° C. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand, vollständig in Glycerin gelöst, ist weniger pepsinreich, als nach Lösung in einer gleichen Menge verdünnter Salzsäure. Es muss also der Abdampfrückstand des Wasserextractes neben freiem Pepsin eine Substanz enthalten, welche erst bei Behandlung mit Salzsäure, aber nicht bei einfacher Lösung in Glycerin, freies Pepsin liefert. Aehnliches gilt, wenn man das Schleimhautextract nicht mit Wasser, sondern mit Kochsalzlösung von 1 % bereitet.

Die Umsetzung der pepsinogenen Substanz (Propepsin) scheint nach SCHIFF durch kohlensaures Natron in anderthalbprocentiger Lösung verhindert zu werden.

1 BRÜCKE, Vorlesungen. 1. Aufl. I. S. 287. 1874.
2 SCHIFF, Arch. d. sc. phys. et nat. 1877.
3 EBSTEIN & GRÜTZNER, Arch. f. d. ges. Physiol. VIII. S. 122. 1874.

Nach den dargelegten Verhältnissen wird nun, wenn man eine Vorstellung von dem Gehalte der Magenschleimhaut an gesammtem Pepsin (freiem und gebundenem) gewinnen will, eine mehrfache Extraction derselben nach passender Vorbereitung nicht zu umgehen sein. Die Vorbereitung aber besteht in zweckmässigem Trocknen der Schleimhaut und möglichster Isolirung der Drüsenschicht von den sonstigen Schichten. Zu diesem Zwecke wird die Schleimhaut von der Muskelhaut abpräparirt, von der auf ihrer Innenfläche haftenden Schleimlage befreit, mit ihrer natürlichen Aussenfläche auf Fliesspapier aufgetrocknet (bei 37° C.). Wenn man die lufttrockne Membran von ihrer Unterlage abbröckelt, bleibt auf dem Papier eine aus Bindegewebe, Gefässen, Nerven und glatten Muskeln bestehende Lage haften, welche aber niemals Fragmente der Drüsen selbst enthält.[1]

Extrahirt man 0.1 Grm. der abgebröckelten und gut zerkleinerten Drüsenschicht 8 Tage mit 8 Ccm. concentrirten Glycerins, so erhält man das freie Pepsin in Lösung. Um den Gehalt an pepsinogener Substanz zu schätzen, kann man nachträglich die Rückstände noch 24—48 Stunden mit verdünnter Salzsäure (0.1—0.2 p. pC.) bei Zimmertemperatur behandeln. Freilich wird damit sicher niemals die gesammte Menge jener Substanz umgesetzt und das gesammte gebundene Pepsin abgespalten. Wenn man aber in zu vergleichenden Fällen gleiche Schleimhautmengen mit gleichen Flüssigkeitsvoluminibus gleich lange infundirt, kann man doch darauf rechnen, dass Unterschiede des Gehaltes an pepsinogener Substanz sich in entsprechenden Unterschieden der in Lösung übergehenden Pepsinmengen ausdrücken.

Statt der doppelten Extraction mit Glycerin und mit Salzsäure ist zur Schätzung des gesammten (freien und gebundenen) Pepsins auch eine einmalige Extraction mit blosser Salzsäure anwendbar. Sie muss so geschehen, dass auf verhältnissmässig kleine Schleimhautmengen relativ grosse Säurevolumina einwirken, theils behufs möglichst vollständiger Gewinnung des Pepsin, theils behufs Vermeidung zu reichlichen, durch Selbstverdauung der Schleimhaut entstandenen Peptongehaltes in der Lösungsflüssigkeit.

4. *Die Drüsen, nicht bloss des Fundus, sondern auch des Pylorus bilden Pepsin.*

Es ist bereits sub 1) bemerkt worden, dass seit WASSMANN der Sitz der Pepsinbildung allein in den Drüsen des Fundus gesucht

1 Vgl. GRÜTZNER, Neue Untersuchungen u. s. f. S. 38, aus welcher Schrift viele der obigen Angaben entnommen sind.

wurde. Während den WASSMANN'schen Beobachtungen über die verdauende Wirksamkeit der Fundus- und der Pylorusschleimhaut alle Beobachter beistimmten, wurde durch die im Anschlusse an meine Untersuchungen über die Magendrüsen aus meinem Institute hervorgegangenen Arbeiten von EBSTEIN und GRÜTZNER die constante Anwesenheit von Pepsin in der Pylorusschleimhaut nachgewiesen [1] und aus dieser constanten Anwesenheit geschlossen, dass die Drüsen der Pylorusschleimhaut, gleich denen des Fundus, die Function der Pepsinausscheidung besässen.

Dieser Schluss ist vielfach angefochten worden; ich bespreche im Folgenden die wesentlichen Puncte, auf welche es bei Erledigung jener wichtigen Frage ankommt.

1) Die Gegner der Pepsinbildung im Pylorustheile der Schleimhaut heben mit WASSMANN hervor, dass der Pepsingehalt hier stets viel geringer sei, als in der Fundusschleimhaut. Mithin müsse man annehmen, dass das Pylorus-Pepsin nicht an Ort und Stelle gebildet, sondern nur aus dem Secrete des Fundus absorbirt worden sei.

Dieser Einwand berücksichtigt aber nicht die ausserordentlich verschiedne Mächtigkeit der Drüsensubstanz in der Fundus- und der Pylorusschleimhaut (s. oben Erstes Capitel I.), welche von vornherein eine entsprechende quantitative Verschiedenheit des Pepsingehaltes in den beiden Abtheilungen des Magens erwarten lässt. Ueberdies schwankt die Differenz des Pepsingehaltes während des Ablaufes einer Verdauungsperiode innerhalb sehr weiter Grenzen: zu gewissen Zeiten (s. später) enthält die Pylorusschleimhaut annähernd ebensoviel Pepsin als die Fundusschleimhaut, woraus folgt, dass die Drüsen selbst in der Pylorusschleimhaut, wo sie ja einen weit kleineren Bruchtheil des gesammten Gewebes ausmachen, als in der Fundusschleimhaut, um diese Periode reicher an Pepsin sein müssen, als in der letzteren.

2) WASSMANN und mit ihm alle früheren Physiologen hielten das Pylorus-Pepsin für infiltrirt, weil dasselbe sich viel leichter durch Waschen aus der Schleimhaut entfernen lasse, als das Funduspepsin. Am Ausführlichsten hat die Infiltrationshypothese VON WITTICH behandelt. Er bemerkte, dass geronnene Albuminate, z. B. Faserstoff, das Pepsin aus seinen Lösungen anziehen und sich damit beladen. Wenn man nun an dem Magen eines eben getödteten Thieres die

[1] EBSTEIN, Arch. f. microsc. Anat. VI. S. 515. 1870. — A. v. BRUNN & W. EBSTEIN, Arch. f. d. ges. Physiol. III. S. 565. 1870. — EBSTEIN & GRÜTZNER, Arch. f. d. ges. Physiol. VI. S. 1. 1872; Dieselben, Ebenda. VIII. S. 122 u. 617. 1874. — GRÜTZNER, Neue Untersuchungen über Bildung und Ausscheidung des Pepsin. Habilitationsschrift. Breslau 1875.

Oberfläche der Schleimhaut behufs Säuberung mit Wasser abspüle, dringe die Flüssigkeit in die Tiefe, führe durch ihre Einwirkung Gerinnung des Zellprotoplasmas herbei, und infiltrire die Zellen künstlich mit Pepsin. In VON WITTICH's Laboratium hat später HERRENDÖRFER[1] an den drei ersten Mägen von Wiederkäuern Infiltration mit Pepsin nachgewiesen.

Die obigen Angaben sind zum Theil nicht richtig, zum Theil nicht im Stande das zu beweisen, was sie beweisen sollen.

Nicht richtig ist WASSMANN's Behauptung, dass die Pylorusschleimhaut durch mehrmaliges Auswaschen mit Wasser leicht von ihrem Pepsingehalte zu befreien sei. Gelang es doch schon FRIEDINGER[2] nicht, durch 24 stündiges Behandeln der Schleimhaut in fliessendem Wasser das Pyloruspepsin gänzlich zu entfernen. In sehr genauen Versuchen von EBSTEIN und GRÜTZNER sank selbst bei 48stündigem Auswaschen der Pylorusschleimhaut unter dem Strahle der Wasserleitung der Pepsingehalt derselben keineswegs auf Null, ja er verringerte sich sogar langsamer, als der Gehalt der Fundusschleimhaut[3].

Die Vorstellung VON WITTICH's ferner über die künstliche postmortale Infiltration kann deshalb nicht als zutreffend erachtet werden, weil EBSTEIN und GRÜTZNER gezeigt haben, dass die Pylorusdrüsen bereits im lebenden Thiere Pepsin enthalten. Nach Eröffnung der Bauchhöhle entfernten sie bei mehreren Hunden an kleinen Stellen die Muskelhaut des Magens und entnahmen durch flache Scheerenschnitte der Aussenhälfte der Pylorusschleimhaut kleine Stückchen, welche nach Ausweis des Microscopes die Körper der Drüsen enthielten. Mit verdünnter Salzsäure extrahirt, lieferten diese Fragmente eine kräftig verdauende Flüssigkeit, selbst dann, wenn der Mageninhalt oder die oberste Schicht der innern Schleimhautfläche gar nicht oder fast gar nicht verdauend wirkte[4]. Wie kann unter so bewandten Umständen von Infiltration des Pepsin in die Drüsen die Rede sein? Zu diesen entscheidenden Beobachtungen kommt noch die weitere, dass EBSTEIN und GRÜTZNER vergeblich versucht haben, im lebenden Thiere die Darmschleimhaut mit Pepsin dadurch zu infiltriren, dass sie in eine abgebundene Darmschlinge Mageninhalt eines verdauenden Thieres brachten und Stunden lang darin verweilen liessen[5].

---

1 HERRENDÖRFFER, Physiologische und microscopische Untersuchungen über die Ausscheidung von Pepsin. Inaugural-Dissertation. Königsberg 1875.

2 FRIEDINGER, Sitzgsber. d. Wiener Acad. LXIV. S. 5. 1871.

3 EBSTEIN & GRÜTZNER, Arch. f. d. ges. Physiol. VI. S. 6. 1872.

4 Dieselben, Ebenda. VIII. S. 621. 1874.

5 Dieselben, Ebenda. VI. S. 7. 1872.

Gegen die Infiltrationshypothese spricht ferner auf das Entschiedenste die Beobachtung von Ebstein und Grützner, dass die untere, die Drüsenkörper enthaltende Schleimhautschicht bei gleicher Behandlung ungefähr die doppelte Eiweissmenge zur Lösung bringt, als die obere, das Epithel und die Drüseneingänge umfassende Schicht.[1] Eine künstliche Imprägnation würde selbstverständlich die oberflächliche Schicht stärker beladen müssen, als die tiefe.

Endlich widerlegt jene Hypothese eine Beobachtung von Langendorff: er fand die port. pylorica bei Rindsembryonen pepsinhaltig zu einer Zeit, wo der Magen eine alkalische, pepsinfreie Flüssigkeit enthielt.[2]

3. Die Gegner der Pepsinbildung in den Pylorusdrüsen verlegen die Stätte derselben in die Belegzellen (früher sog. Labzellen) der Fundusdrüsen. Sie berufen sich dabei mit Vorliebe auf die bereits von mir[3] erwähnte Thatsache, dass die Magendrüsen des Frosches in der ganzen dem Fundus entsprechenden Schleimhautregion nur solche Zellen führen, welche die Analoga der Belegzellen der Säugethiere darstellen, während die Analoga ihrer Hauptzellen fehlen.[4] Allein diese Stütze ist hinfällig geworden, seit Swiecicki[5] gezeigt hat, dass beim Frosche die Drüsen des Oesophagus ganz hauptsächlich, wo nicht allein, an der Pepsinbildung betheiligt sind, obschon ihre Zellen nicht den Belegzellen, sondern ihrem ganzen Habitus nach den Hauptzellen gleichen. Ich komme auf diesen Punct bei Besprechung der Pepsinbildung in den Fundusdrüsen zurück.

4. Eins der wichtigsten Beweismomente, gegen welches jeder fernere Widerspruch unmöglich scheint, liegt in den Beobachtungen von Klemensiewicz[6] und von mir[7] an dem Secrete des isolirten Pylorustheiles des Magens. Schon der erstere Forscher fand dasselbe stets pepsinhaltig. Da aber seine Hunde nur wenige Tage die Operation überlebten, wurde der Einwand erhoben[8], dass das in dem zähen, glasartigen Schleime des Pylorusblindsackes nachgewiesene Pepsin schon vor der Isolirung desselben als Importwaare Seitens

1 Ebstein & Grützner, Arch. f. d. ges. Physiol. VI. S. 15. 1872.
2 Langendorff, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1879. S. 102.
3 R. Heidenhain, Arch. f. microsc. Anat. VI. S. 395. 1870.
4 Vgl. Rollet, Untersuchungen aus dem Institute zu Graz. (2) S. 191. — Friedinger a. a. O.
5 Swiecicki, Arch. f. d. ges. Physiol. XIII. S. 444. 1876. — Vgl. Nussbaum, Die Fermentbildung in den Drüsen. S. 26. Bonn 1876. — C. Partsch, Arch. f. microsc. Anat. XIV. S. 179. 1877.
6 Klemensiewicz, Sitzgsber. d. Wiener Acad. III. Abth. 1875. 18. März.
7 R. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. XVIII. S. 169. 1878. XIX. S. 154. Anm. 2.
8 Nussbaum, Arch. f. microsc. Anat. XIII. S. 740. 1876.

der Fundusschleimhaut in das Pylorussecret transportirt sei. Dieser Einwand wird hinfällig gegenüber meinen Beobachtungen, in welchen der künstliche Pylorusblindsack[1] fünf Monate lang stark pepsinhaltiges alkalisches Secret lieferte.

An der Discussion über die Pepsinbildung im Pylorustheile der Schleimhaut hat sich ausser den im Texte bereits aufgeführten Gelehrten noch eine Reihe andrer Forscher betheiligt. So Wolffhügel[2], der in Kühne's Laboratorio Verdauungsversuche mit dem Glycerinextracte der bis zur neutralen Reaction gewässerten Pylorusschleimhaut unter Anwendung 0.4 %iger Salpetersäure an Stelle der Salzsäure anstellte und zu negativen Ergebnissen kam. Die Salpetersäure soll geeigneter sein, Peptonbildung aus Fibrin unter dem Einflusse blosser Säurewirkung zu verhüten, als die verdünnte Salzsäure. Allein Salpetersäure von 0.4 % ist, wie schon im Jahre 1860 in meinem Institute durch Davidson und Dieterich[3] nachgewiesen wurde, für die Albuminatverdauung keineswegs günstig; bei gleichem Pepsingehalte gehen bei jener Säureconcentration die Eiweisskörper viel langsamer in Lösung über, als bei 0.15—0.2 %. Wo es sich also, wie unter Umständen bei Pylorus-Extracten, um geringe Pepsin-Mengen handelt, können diese durch die ungünstige Säure-Concentration leicht verdeckt werden. —

Mehrfach hat v. Wittich die uns beschäftigende Frage ausführlich behandelt. In einer ersten Abhandlung[4] erklärte er das Glycerin-Extract der Pylorusschleimhaut für schwach wirksam, in zwei ferneren[5] vertritt er die schon oben im Texte behandelte und abgewiesene Anschauung, dass das in dem Pylorus vorkommende Pepsin nur von dem Secrete des Fundus aus künstlich infiltrirt sei. —

A. Fick[6] fand bei künstlichen Verdauungsversuchen mit verschiednen Parthien der Magenschleimhaut, dass die Schleimhaut des Pylorus etwa das halbe Verdauungsvermögen, wie die Schleimhaut des Fundus besitze. Trotzdem wagt er nicht den früheren Anschauungen, nach welchen die Pylorusschleimhaut an der Pepsinbildung unbetheiligt sei, entgegenzutreten.

Kühne, der früherhin ein Gegner der Pepsinbildung im Pylorus war, hat sich neuerdings den im Texte vertheidigten Anschauungen angeschlossen[7], wie ja auch Rollet seine früheren Zweifel an der Pepsin bildenden Function des Pylorus in Folge der schönen aus seinem Institute hervorgegangenen Arbeit von Klemensiewicz hat fallen lassen.

Für eine Weiterentwicklung der Lehre von dem Orte der Pepsinbildung versprechen vergleichend physiologische Untersuchungen von Wichtigkeit zu werden. Wie schon oben im Texte bemerkt, hat Heliodor von Swiecįcki[8] die interessante und seitdem von andern Seiten[9] bestätigte

1 S. oben zweites Capitel. I, 2.
2 Wolffhügel, Arch. f. d. ges. Physiol. VI. 188. 1872.
3 Davidson & Dieterich, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1860. S. 688.
4 v. Wittich, Arch. f. d. ges. Physiol. V. S. 435. 1872.
5 Derselbe, Ebenda. VII. S. 18. 1873; VIII. S. 444. 1874.
6 A. Fick, Würzburger Verh. N. F. II. S. 61.
7 W. Kühne, Verh. d. naturhist.-med. Ver. z. Heidelberg. II (1) S. 3. 1878.
8 Swiecįcki, Arch. f. d. ges. Physiol. XIII. S. 444. 1876. Ich bemerke hierbei, dass die obige Arbeit nicht aus meinem Institute hervorgegangen ist.
9 Nussbaum, Arch. f. microsc. Anat. XIII. S. 746. 1877.

Beobachtung gemacht, dass bei Fröschen der hauptsächliche, wo nicht ausschliessliche Sitz der Pepsinbildung in gewissen Drüsen des Oesophagus gegeben ist, deren Zellen Analoga der Hauptzellen bei den Säugethieren darstellen. Wenn derselbe aber auch bei Pelobates fuscus, Hyla arborea, Bufo variabilis und manchen Tritonen ähnliche Verhältnisse aufgefunden haben will, so ist er nach controllirenden Beobachtungen von C. Partsch[1] Opfer einer Täuschung geworden. Bei den letztgenannten Thieren findet Pepsinbildung nur im Magen selbst statt. — Weitere interessante Mittheilungen über die Orte der Pepsinbildung bei Fischen verdanken wir Krukenberg[2]; doch gestatten seine Resultate, wiewohl schon über eine erhebliche Zahl von Thieren ausgedehnt, noch keine Schlüsse von allgemeiner Bedeutung. —

Seit Brücke[3] Spuren einer Fibrin mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure lösenden Substanz im Harne und im Muskelfleische aufgefunden, ist eine solche in äusserst geringer Menge von J. Munk[4] im gemischten Mundspeichel des Menschen, von W. Kühne[5] in derselben Flüssigkeit, in der Darmschleimhaut vom Hunde, Schweine und Affen, im Darmsafte, im Hundeblute, im Chylus, Gehirn, in der Lunge, der Thyreoidea angetroffen worden. Angesichts dieser weiten Verbreitung des Pepsin könnte den obigen zweifellosen Beweisen für die Anwesenheit jenes Fermentes im Succus pyloricus die Frage entgegengehalten werden, ob dieselbe hier von grösserer Wichtigkeit sei, als in den oben aufgezählten Geweben und Säften, und ob wirklich eine Pepsin-bildende Function der Pylorusdrüsen angenommen werden dürfe, da das Ferment doch im Blute enthalten sei. Allein an allen jenen Orten kommt das Pepsin nur in Spuren vor, im Succus pyloricus dagegen, wie schon Klemensiewicz[6] bemerkt, in grosser Menge und zwar reichlicher als im Fundussecrete. Denn er fand, dass das Pylorus Secret in salzsaurer Lösung im Allgemeinen besser verdaut als das Fundussecret. Ich kann den hohen Pepsingehalt des Pylorussecretes nur bestätigen: eine Flocke des zähen Schleimes, mit 10 Ccm. Salzsäure von 0.1 % versetzt, verdaute Faserstoff bei 35° C. sehr oft in 25—30 Minuten. Danach wird man wohl schwerlich umhin können, in den Pylorusdrüsen specifische Organe für die Pepsin-Ausscheidung zu sehen.

5. *In den Drüsen des Fundus bilden die Belegzellen die Säure, die Hauptzellen das Pepsin des Magensaftes.*

Die in der Ueberschrift erwähnte Arbeitstheilung der beiderlei morphologischen Elemente der Fundusdrüsen in die Säure- und die Pepsinbildung ist zuerst von mir mit dem ausdrücklichen Bemerken,

1 C. Partsch, Ebenda. XIV. S. 199. 1877.
2 Krukenberg, Unters. d. physiol. Instituts zu Heidelberg. I. S. 327. 1878.
3 E. Brücke, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturwiss. Cl. XLIII. S. 618. 1861.
4 J. Munk, Verh. d. physiol. Ges. zu Berlin 1876. 24. Nov.
5 W. Kühne, Verh. d. naturhist.-med. Ver. z. Heidelberg. II. (1) S. 1.
6 Klemensiewicz, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturwiss. Cl. 1875. 28. März.

dass es sich nur um eine vorläufige, zu weiteren Forschungen anregende Hypothese handle, in meinen Untersuchungen über die Labdrüsen vermuthet worden.

Der erste Theil dieser Hypothese, dass die Säurebildung von den Belegzellen ausgehe, wird ausführlicher erst später zu besprechen sein; es hat ihn kaum Jemand bestritten.

Der zweite Theil des in der Ueberschrift aufgestellten Satzes ist von allen den Forschern bekämpft worden, welche die Pepsinbildung in den Pylorusdrüsen läugnen.[1] Schon EBSTEIN hat in seiner ersten oben citirten Arbeit die grosse Analogie der Zellen der Pylorusdrüsen mit den Hauptzellen der Fundusdrüsen nachgewiesen und in dieser Beziehung vielseitige Zustimmung gefunden. Ich gehe aus oben in dem ersten Capitel sub IV aufgeführten Gründen nicht so weit, eine absolute Identität beider Zellenarten zu behaupten, obschon die Unterschiede zwischen ihnen nur nebensächlicher, leichter Natur sind; jedenfalls ist, wie wohl alle Forscher übereinstimmend annehmen, die Verwandtschaft so gross, dass in dem Beweise der Pepsinbildung durch die Pylorusdrüsen für mich eine ganz wesentliche Stütze für die Annahme der gleichen Function bezüglich der Hauptzellen der Fundusdrüsen liegt. Weitere Stützen für diese Annahmen sind folgende Thatsachen:

1. Wenn man unter dem Microscope frisch isolirte Fundusdrüsen in einem Tröpfchen verdünnter Salzsäure auf dem heizbaren Objecttische erwärmt[2], so sieht man die Hauptzellen schnell zerfallen. Sie werden von Aussen nach Innen allmählich gelöst, so dass ihr Volumen sich stark vermindert und zuletzt nur kleine krümelartige Massen übrig bleiben, die aus dem geschrumpften Kerne und einer Spur ungelöster Substanz bestehen. Die Belegzellen quellen indess nur auf und werden durchsichtiger; sie sehen dabei entweder sehr mattkörnig oder eigenthümlich gelblich glänzend aus. Wenn alle Wahrscheinlichkeit dafür spricht, dass bei der Selbstverdauung der Schleimhaut zuerst diejenigen Zellen zerstört werden, welche das Ferment enthalten, so wird der Schluss, dass die Pepsinbildner in den Hauptzellen zu suchen sind, nicht zu umgehen sein.[3]

---

1 NUSSBAUM giebt zwar neuerdings die Pepsinbildung in der Pylorusschleimhaut zu, verlegt sie aber in die angeblich vereinzelt in den Pylorusdrüsen vorkommenden Belegzellen. Dass diese vermuthlichen Belegzellen ganz andere Gebilde sind, ist oben gezeigt worden.

2 Vgl. R. HEIDENHAIN, Arch. f. microsc. Anat. VI. S. 400. 1870.

3 HERRENDÖRFER (Physiol. u. microsc. Unters. über die Ausscheidung des Pepsin. Königsberg 1875) ist auf mir unbegreifliche Weise bei künstlichen Verdauungsversuchen mit den Fundusdrüsen zu einem dem meinigen entgegengesetzten Resultate gekommen: er sah die Belegzellen sich schneller verändern als die Hauptzellen. Vgl. seine Dissertation S. 20 u. 21.

2. In der untern Abtheilung der Fundusdrüsen wiegen die Hauptzellen gegenüber den Belegzellen bei Weitem mehr vor, als in der obern. Ein Salzsäure-Infus der untern Schleimhauthälfte verdaut ausnahmslos viel kräftiger, als ein Infus der obern Hälfte.[1]

3. Der in den verschiednen physiologischen Zuständen der Magenschleimhaut steigende und sinkende Gehalt derselben an Pepsin geht, wie später ausführlich zu zeigen, parallel mit ganz constanten Veränderungen der Hauptzellen, so dass ein Zusammenhang der Pepsinbildung mit der Thätigkeit der letzteren ausser Frage steht.

4. SEWALL[2] hat an Schaafembryonen beobachtet, dass bei der Entwicklung der Fundusdrüsen zuerst nur Belegzellen und erst viel später Hauptzellen auftreten. Die Pepsinbildung in der Schleimhaut ist erst um die Zeit nachweisbar, wo die letzteren Zellen sichtbar werden, bei Embryonen von etwa 7 Zoll Länge, — woraus S. selbst den Schluss zieht, dass nicht die ersteren Zellen, sondern die letzteren die Pepsinbildner seien.

5. Die nur Belegzellen enthaltenden Fundusdrüsen des Frosches bilden, wie in dem vorigen Abschnitte erörtert worden, nach der Entdeckung von SWIECIÇKI kein Pepsin. Die Bereitung dieses Fermentes geschieht hier vielmehr in den Drüsen der Speiseröhre, deren Zellen keine Aehnlichkeit mit den Belegzellen haben, vielmehr den Hauptzellen entsprechen.

NUSSBAUM und nach ihm EDINGER sieht in den Belegzellen die Stätte der Fermentbildung, weil einerseits die Fermente sich mit Ueberosmiumsäure schwärzen, andrerseits die Belegzellen dieselbe Reaction zeigen. Diesem Schlusse gegenüber ist zunächst daran zu erinnern, dass blosse Färbungsreactionen nur zu oft zu Täuschungen Veranlassung geben. Wie lange hielt man nach VIRCHOW's Vorgange die Amyloidsubstanz für Cellulose, weil beide durch Jod und Schwefelsäure sich blau färben, und wie vielerlei chemische Verbindungen werden durch Schwefelsäure und Zucker roth, wie viele durch Salpetersäure gelb gefärbt. Hat doch EDINGER selbst beobachtet, dass die Tunica propria der Drüsen im Hechtmagen sich mit Osmiumsäure schwärzt, obschon sie doch sicher an der Pepsinbildung unschuldig ist. Einwände gegen die Osmiummethode habe ich schon bei Gelegenheit der Speicheldrüsen auf S. 71 ausgesprochen. Es sei daran erinnert, dass die Acinus-Zellen der überaus fermentreichen Kaninchenparotis sich gegen Osmiumsäure nicht wesentlich anders verhalten, als die Zellen der fermentfreien Submaxillaris, und dass GRÜTZNER das Secret der ersteren Drüse trotz hohen Fermentgehaltes sich nicht tiefer bräunen sah, als das fermentfreie Absonderungsproduct der letzteren. Was das Pepsin anlangt, so hat GRÜTZNER gezeigt, dass die Glycerinextracte der

1 R. HEIDENHAIN, Arch. f. microsc. Anat. VI. S. 401. — EBSTEIN & GRÜTZNER, Arch. f. d. ges. Phys. VI. S. 17. 1872.

2 SEWALL, Journ. of physiol. I. p. 320 u. fg. 1878.

Mägen verschiedner Thiere sich nicht in dem Verhältnisse ihres Pepsingehaltes schwärzen, vielmehr ein fermentreicheres Extract sich weniger bräunen kann, als ein fermentärmeres. Bei Edinger liegt wohl ein Missverständniss vor, wenn er dieser Erfahrung entgegenhält, dass eine Pepsinlösung in Glycerin sich um so weniger schwärzt, je mehr sie durch Glycerin verdünnt wird. Das bedurfte keines Versuches, weil es sich von selbst versteht! Welches auch die schwärzende Substanz sein mag, wenn die Lösung verdünnt wird, muss natürlich die Schwärzung geringer werden. In den Grützner'schen Versuchen waren die Glycerinextracte eben aus verschiednen Mägen gewonnen; wenn aber ein sich stärker schwärzender Auszug weniger Pepsin enthielt, als ein zweiter sich weniger bräunender, so folgt daraus, dass der die Dunkelung bedingende Körper nicht oder mindestens nicht allein das Pepsin ist, und dass ein Magen, der weniger Pepsin enthält, doch reicher an schwärzenden Substanzen sein kann, als ein pepsinreicherer. Die Belegzellen betreffend, so geht der Grad ihrer Schwärzung nicht mit dem Pepsingehalte der Schleimhaut parallel, denn er ist im nüchternen Zustande trotz grösseren Pepsinreichthums geringer, als im Verdauungszustande.[1] Die Belegzellen mögen also einen Osmiumsäure schwärzenden Körper bilden und dieser in das Secret übergehen, es ist nicht erwiesen, dass derselbe Pepsin sei. Wenn aber Edinger, von der Schwärzung der Ueberosmiumsäure durch Pepsin überzeugt, darauf hinweist, dass Zellen, die sich nicht schwärzen, auch nicht fertiges Pepsin enthalten können und dieses negative Criterium auf die Hauptzellen anwendet, so ist zu entgegnen, dass erstens seine Fig. 3 in den Hauptzellen überall schwarze Massen an der Spitze derselben zeigt und dass zweitens ganz unbekannt ist, wie viel von dem Pepsin in den Zellen fertig, wie viel in dem Zustande der pepsinogenen Substanz enthalten ist. Bei der besprochenen Sachlage kann ich bei der Osmiumprobe auf Fermente die Beruhigung nicht finden, die ihre Vertheidiger in derselben gefunden haben.[2] —

Bedrohlich für die Annahme der Pepsinbildung in den Hauptzellen erscheint beim ersten Anblicke die Thatsache, das bei einer Reihe von Amphibien trotzdem, dass die Fermentbildung bei ihnen nicht, wie bei den Fröschen, in der Speiseröhre, sondern in dem Magen vor sich geht, in den Drüsen des letzteren nur Belegzellen vorkommen (cf. oben erstes Capitel IV.). Allein dieses Bedenken schwindet doch wohl, wenn wir durch Krukenberg erfahren, dass bei den niedern Wirbelthieren die Stätte für die Bildung verschiedner Fermente, die bei den Säugethieren auf verschiedne Drüsen vertheilt ist, in dieselben drüsigen Organe verlegt wird. So entsteht bei Zeus Scomber Trypsin in dem hintern Abschnitte des Vorderdarmes gemeinschaftlich mit Pepsin, so liefern bei den Ganoiden die Appendices pyloricae beide Fermente. Es differenziren sich also bei höheren Thieren sehr oft besondre anatomische Elemente für verschiedne

---

1 Ueber den Pepsingehalt der Schleimhaut im nüchternen und im Verdauungszustande s. später.

2 Discussionen der behandelten Frage finden sich in den Arbeiten von Nussbaum, Arch. f. microsc. Anat. XIII. S. 723. 1877, XV. S. 119. 1878, XVI. S. 532. 1879. — Grützner, Arch. f. d. ges. Physiol. XVI. S. 105. 1878, XX. S. 395. 1879. — Edinger, Arch. f. microsc. Anat. XVII. S. 193. 1879.

Functionen, die bei niedern Thieren ihre Vertretung in denselben anatomischen Theilen finden. So scheint es nicht ohne Analogie, dass bei gewissen niedern Wirbelthieren die Säure- und die Pepsinbildung von denselben, bei den Säugethieren von verschiednen Zellen besorgt wird.

Die Ansicht, dass die Belegzellen die eigentlichen Pepsinbildner seien, fand eine wesentliche Stütze in der angeblichen Thatsache, dass während der Absonderung jene Zellen aus den Drüsen ausgestossen würden und behufs Freigebung des in ihnen gebildeten Pepsins zerfielen. Vor einigen Jahrzehnten nahm man allgemein massenhafte Entleerung der Drüsenzellen an.[1]

Allein es regten sich bereits zu einer Zeit Zweifel an dieser Behauptung, wo der feinere Bau der Labdrüsen noch wenig bekannt war. Kölliker[2] läugnete, der herrschenden Meinung entgegen, das constante Vorkommen von Labzellen im Magensafte und hielt es für sicher, dass bei vielen Thieren die Absonderung ohne Ausscheidung geformter Theile vor sich gehe. Nichtsdestoweniger seien die Labzellen von aller Bedeutung für die Magensaftbildung . . . . ., denn in einer Schleimhaut, die zu einer künstlichen Verdauung verwandt worden, finde man die Zellen ganz „ausgezogen und leer“. Die letztere Bemerkung beruht auf vollkommen richtiger thatsächlicher Beobachtung: jede Behandlung der Drüsen mit verdünnten Säuren bedingt Quellung und Aufhellung des Protoplasmas der Belegzellen. Mit dem Verdauungsacte als solchem hat freilich die Erscheinung Nichts zu schaffen. — Donders[3] hielt ebenfalls die Angaben von Frerichs für zu weit gehend. Die Schleimlage, welche dieser Forscher als ganz und gar hervorgegangen aus ausgestossenen Labzellen ansah, rühre ausschliesslich von dem Cylinderepithel her; es werde bei dem Verdauungsacte nur ein kleiner Theil der Labzellen ausgestossen; einzelne Zellen gingen vielleicht in der Tiefe der Drüsen zu Grunde. — Mit vollster Bestimmtheit äussert sich Brinton[4] in seinem vorzüglichen Artikel über den Magen nach einer über mehrere Jahre ausgedehnten Untersuchung gegen die Ausstossungstheorie. Ich muss seinen Angaben in jedem einzelnen Puncte beipflichten. Labzellen treten aus den Drüsen nur dann hervor, wenn (bei der Präparation) mechanische Einwirkungen auf dieselben geschehen sind. Sie finden sich niemals in grosser Menge; in der Mehrzahl der Fälle fehlen sie ganz. Bei der nöthigen Vorsicht bei der Untersuchung werde man sie selten oder nie finden. Die (durch Kölliker bereits aufgefundene und von Brinton bestätigte) Lagerung derselben beim Hunde mache die Ausstossung wenigstens in ihrer ursprünglichen Form unmöglich. — Mit derselben Bestimmtheit bestreitet später F. E. Schulze[5], anknüpfend an die von ihm beim Delphin entdeckte Lagerung der Zellen in besondern Höhlungen (s. oben die histologische Beschreibung), die Auswanderungshypothese, um so mehr, als er weder im Lumen der Drüse, noch in dem vorsichtig von der Oberfläche eines frischen Magens entnommenen Schleime jemals Labzellen ge-

1 Vgl. u. A. Frerichs in Wagner's Handwörterb. Th. III. Abth. 1. S. 748. 1846.
2 Kölliker, Microsc. Anat. II. (2) S. 147. 1854.
3 Donders, Lehrb. d. Physiol. Deutsch v. Theile. I. S. 208. Leipzig 1856.
4 Brinton, Stomach. Todd's cyclopaedia. V. p. 337. 1859.
5 F. E. Schulze, Arch. f. microsc. Anat. III. S. 178. 1867.

funden habe. Es scheine vielmehr jede Zelle, ruhig an ihrem Standorte resp. in ihrer Nische bleibend, wie eine kleine selbstständige Drüse ihr flüssiges Secret zu bereiten und in das Lumen der Drüse zu ergiessen. — Trotz aller solcher Zweifel und directer, auf sorgfältige Beobachtung gegründeter Widersprüche behauptete im allgemeinen Bewusstsein der Physiologie die Ausstossungs-Hypothese immer noch ihren Boden. Mit vollster Bestimmtheit musste ich gegen dieselbe auftreten, als ich einerseits die Bedeckung der Belegzellen durch eine continuirliche Lage von Hauptzellen bei allen Säugethieren als allgemeine Anordnung aufgefunden, von welcher nur eine kurze Stelle des Drüsenhalses eine Ausnahme macht, — eine Disposition, welche natürlich die Ausstossung der Belegzellen unmöglich erscheinen lässt — und als ich andrerseits mit Bezug auf das Vorkommen von „Labzellen" im Secrete zu ähnlichen negativen Ergebnissen wie Kölliker, Brinton, F. E. Schulze, neuerdings Edinger [2] u. A. gelangt war. Seit ich das Fundussecret des Hundes aus einem isolirten Blindsacke in möglichst reinem Zustande gewinnen lernte, habe ich in demselben sehr oft, aber stets vergeblich, nach Belegzellen gesucht. — Indess, es ist schwer, einmal eingewurzelte Vorstellungen auszurotten. Rollet [1] lässt für die Ueberführung der „delomorphen" (Haupt-)Zellen in das Secret die Möglichkeit offen, dass dieselbe durch active Bewegungen geschehe, wobei die Stellen im Drüsenhalse, an denen die Zellen mit dem Drüsenlumen in Berührung stehen, besondre Aufmerksamkeit verdienten. Wenn anders ich R. richtig verstehe, neigt er zu der Ansicht, dass die Zellen zwischen der Mbr. propria und der Lage der Hauptzellen zu dem Drüsenhalse wandern und dort in das Lumen der Drüse übergehen sollen. Allein man trifft in dem Halse, zwischen die Hauptzellen gelagert, stets und ohne Ausnahme nur sehr kleine Belegzellen, viel geringer an Durchmesser, als die in dem Drüsengrunde vorhandenen. Sollten diese auf ihrer Wanderung so enorm viel an Substanz verlieren? Zudem berücksichtigt R. nicht den von allen neueren Beobachtern hervorgehobenen thatsächlichen Mangel an Belegzellen in dem Secrete. — In neuerer Zeit ist meines Wissens nur Herrendörffer [3] auf die Ausstossung von Belegzellen zurückgekommen. Er versichert, in der Schleimlage, welche die Magencontenta des Kaninchens einhüllt (Eberle's Häutchen), stets sehr viele Labzellen gefunden zu haben. Ja als er die Schleimhaut von sämmtlichem ihr anhaftemden Schleime befreite, sorgfältig mit Fliesspapier trocknete und unter einem Uhrglase zwei Tage stehen liess, sei auf ihrer Oberfläche wieder eine Schleimlage, voll von Belegzellen, vorhanden gewesen. Ich kann dieser Beobachtung nur eine andere des überaus sorgfältigen Brinton entgegenstellen, welcher ich vollständig beistimme: er erklärt die beim Hunde sehr selten, beim Kaninchen häufiger, beim Meerschweinchen in grosser Menge, so dass sie fast ein continuirliches Lager bilden, in dem Magensecrete vorhandenen Zellen für abgestossene Cylinder-

---

1 Rollet, Untersuchungen aus dem Institute f. Physiol. u. Histol. in Graz. II. S. 190. 1871.

2 Edinger, Arch. f. microsc. Anat. XVII. S. 202. 1879.

3 Herrendörffer, Physiol. u. microsc. Untersuch. über die Ausscheidung von Pepsin. Diss. Königsberg 1875.

epithelien. Bei unvorsichtiger mechanischer Behandlung der Magenschleimhaut habe auch ich Belegzellen angetroffen.

Das Auftreten des Pepsins in der Magenschleimhaut Neugeborner ist schon vor SEWALL von einer Reihe von Autoren untersucht worden.[1] Nach der Gesammtheit der Ergebnisse erscheint Pepsin in der Magenschleimhaut bei verschiednen Thieren zu verschiednen Perioden des Intrauterinlebens, bei Pflanzenfressern und beim Menschen verhältnissmässig früh, bei Fleischfressern erst nach der Geburt. Genauere Vergleichung der histologischen Entwicklung der Drüsen mit der Zeit des Auftretens des Pepsins findet sich nur in der im Texte besprochenen Arbeit von SEWALL.

III. Aenderungen des histologischen Verhaltens der Magendrüsen und des Pepsingehaltes der Magenschleimhaut während des Ablaufes einer Verdauungsperiode.

Wie bei den Speicheldrüsen anhaltende Thätigkeit sich durch microscopisch nachweisbare Umwandlung der secernirenden Zellen verräth, so auch bei den Magendrüsen. Die Untersuchung wird aber bei den letzteren dadurch erschwert, dass es bisher nicht gelungen ist, secretorische Nerven aufzufinden, durch deren Reizung man beliebig lange Absonderung hervorzurufen und zu unterhalten im Stande wäre. Man ist auf die im Ablaufe der Verdauung in Folge der physiologischen Reizung eintretende Absonderung angewiesen, deren Maass und Dauer man nicht in dem Grade beherrscht, wie es bei den Speicheldrüsen durch die electrische Erregung ihrer Nerven vermittelst Abstufung der Dauer und Intensität der angewandten Inductionsströme ermöglicht werden kann.

Nach den Beobachtungen von mir über das microscopische Verhalten der Fundusdrüsen, von EBSTEIN über das Verhalten der Pylorusdrüsen und von GRÜTZNER über die Aenderungen des Pepsingehaltes der Schleimhaut, welche mit den morphologischen Aenderungen der Drüsen Hand in Hand gehen, haben sich folgende Thatsachen herausgestellt, welche die Grundlagen für das Verständniss der Pepsinbildung abgeben.

Die Hauptzellen der Fundusdrüsen, sowie die Zellen der Pylorusdrüsen kommen in zwei verschiednen Zuständen vor. In dem einen Zustande, bei den Fundusdrüsen dem Hunger entsprechend, sind sie,

1 ZWEIFEL, Untersuchungen über den Verdauungsapparat der Neugebornen. 1874. — HAMMARSTEN in dem zu Ludwig's Jubiläum von seinen Schülern herausgegebenen Jubelbande. S. 116. Leipzig 1874. — GRÜTZNER, Neue Untersuchungen über die Bildung und Ausscheidung des Pepsin. S. 30. Breslau 1875. — MORRIGGIA, Moleschott's Untersuchungen. XI. S. 455. 1876. — WOLFFHÜGEL, Ztschr. f. Biologie. XI. S. 217. 1876. — LANGENDORFF, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1879. S. 95.

an mit Carmin oder Anilinblau gefärbten und in Glycerin aufgehellten Alcoholpräparaten untersucht, gross, hell, mit Ausnahme des Kerns und seiner nächsten Umgebung schwach oder gar nicht färbbar; der Kern selbst ist abgeplattet. Dem gegenüber steht ein andrer, gegen Ende der Verdauung eintretender Zustand, welcher, wenn vollständig ausgebildet, sie stark verkleinert, feinkörnig getrübt, durchweg färbbar, den Kern rund, mit deutlich hervortretendem Kernkörperchen erscheinen lässt. Der eine Zustand geht während des Ablaufes der Verdauung allmälig in den andern über, aber in den Fundus- und den Pylorusdrüsen nicht auf gleiche Weise und nicht in gleicher Zeit. In den Fundusdrüsen beginnt zwar bald nach der Nahrungsaufnahme die Trübung der Zellen, aber mit ihr geht in der Regel in einem ersten Verdauungsstadium zunächst anfänglich Vergrösserung, erst später von der 6.—7. Stunde ab in einem zweiten Verdauungsstadium Verkleinerung einher. In den Pylorusdrüsen nehmen anfangs, während die Hauptzellen der Fundusdrüsen sich bereits verkleinern, die secernirenden Elemente an Umfang noch zu, ohne sich zu trüben; erst später erfolgt ihre Volumsverringerung und Trübung.

36.

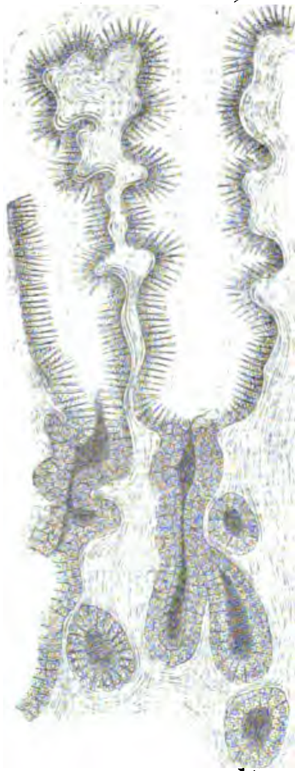


Fig. 36. Pylorusdrüsen: Veränderungen der Hauptzellen während der Verdauung (nach EBSTEIN).

Beim Hunde dauert, wenn derselbe durch 24stündige Nahrungsentziehung auf eine reichliche Mahlzeit vorbereitet worden ist, die Verdauung bis zur völligen Entleerung des Magens gegen 20 Stunden. Während des Hungers und des Ablaufes der Verdauung vertheilt sich nach dem Durchschnitte aller vorliegenden Erfahrungen die Zustandsänderung der Zellen in folgender Weise [1]:

[1] Die folgenden Angaben über die Fundusdrüsen stützen sich auf meine eigenen, über die Pylorusdrüsen auf GRÜTZNER's Beobachtungen.

1. Hungerzustand. Die Hauptzellen des Fundus erscheinen hell und gross, die Belegzellen klein. Im Pylorus sind nach längerer Leere des Magens die Zellen hell und von mittlerer Grösse; ist der Magen erst einige Stunden leer, so sind sie noch mässig getrübt.

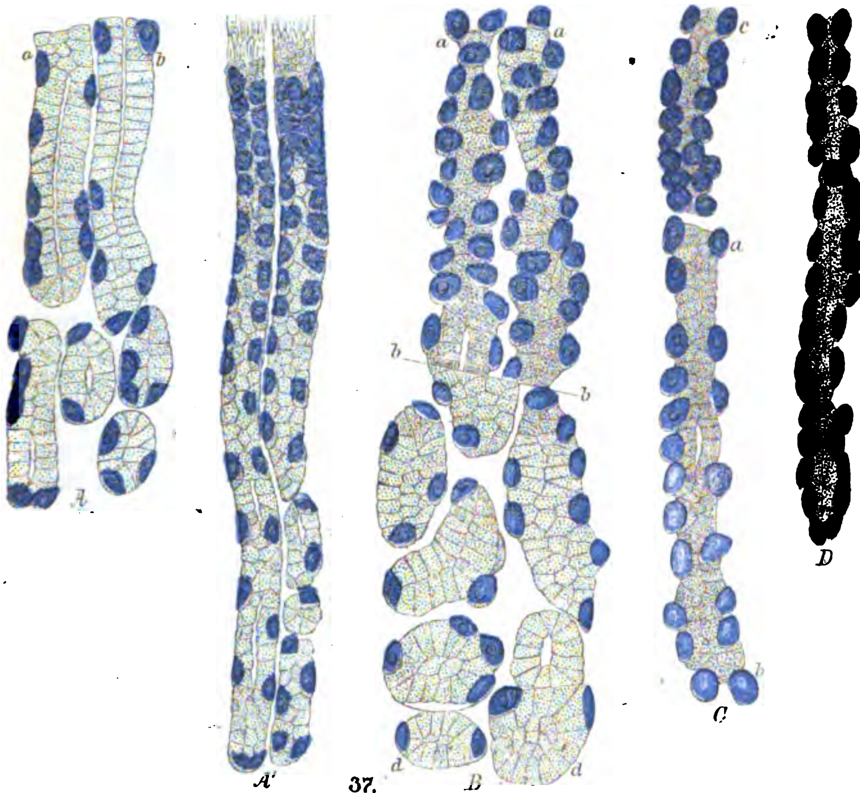


Fig. 37. Fundusdrüsen: *A* u. *A*' Hungerzustand. *B* Erstes Verdauungsstadium: Vergrösserung der Hauptzellen, beginnende Trübung. *C* u. *D* Zweites Verdauungsstadium: Fortschreitende Verkleinerung und Trübung der Hauptzellen.

2. Während der ersten sechs Verdauungsstunden nach Aufnahme reichlicher Mahlzeit: Hauptzellen der Fundusdrüsen gross, in der Regel grösser als im Hungerzustande, dabei mässig getrübt. Belegzellen vergrössert. Pyloruszellen noch nicht verändert.

3. Sechste bis neunte Verdauungsstunde. Die Hauptzellen im Fundus verkleinern sich mehr und mehr und trüben sich dabei immer stärker, während die Belegzellen gross und geschwellt bleiben oder es in noch höherem Maasse werden. Dieser Zustand dauert bis zur 13.—15. Stunde an. — Die Zellen der Pylorusdrüsen

vergrössern sich, sind hell oder doch nur sehr schwachkörnig; Kerne von unregelmässiger Form, nahe dem Aussenende der Zellen.

4. Fünfzehnte bis zwanzigste Stunde. Die Hauptzellen der Fundusdrüsen vergrössern sich allmählich wieder, hellen sich auf, die Belegzellen schwellen ab, die Drüsen kehren also zu dem Aussehn des Hungerzustandes zurück. — Die Drüsenzellen des Pylorus schrumpfen mehr und mehr, trüben sich, ihr Kern wird rund, scharf contourirt, zeigt ein deutliches Kernkörperchen und rückt mehr in die Mitte der Zellen.

Während die Art der Veränderung der Drüsenzellen während der Verdauung immer dieselbe bleibt, kann sie dem Grade und dem zeitlichen Ablaufe nach innerhalb weiter Grenzen schwanken. Die obige Darstellung gründet sich auf eine grosse Zahl von Beobachtungen und giebt die Durchschnittsverhältnisse an. Die Vergrösserung der Hauptzellen in den Fundusdrüsen bedingt eine mehr oder weniger starke Schwellung der ganzen Schläuche namentlich an ihrem untern Ende, welche aber nach der Menge und der Art der Ingesta sowie nach dem gesammten Ernährungszustande des Thieres veränderlich ist. Bei reichlichster Fleischaufnahme tritt die Volumsvergrösserung der Schläuche und die Trübung der Hauptzellen bereits nach zwei Stunden ein; nach vier Stunden sah ich sie sowohl bei Fütterung mit Fleisch als bei Darreichung von Brot und Kartoffeln auf voller Höhe. Die Verkleinerung sah ich nach Brotfütterung bereits um die sechste Stunde beginnen, nach Fleischfütterung um die 14. Stunde ihre höchste Ausbildung erreichen. Wird die Magenschleimhaut zu starker Absonderung durch unverdauliche Substanzen angeregt, z. B. durch Einführung von Schwämmen, so scheint es zu einer primären Volumsvergrösserung gar nicht zu kommen, sondern sofort Schrumpfung und Trübung der Hauptzellen zu beginnen.

Ausdrücklich sei noch hervorgehoben, dass man niemals die gesammten Drüsen in gleichem Veränderungszustande trifft; die einen schreiten darin vielmehr schneller, die andern langsamer vor. Die obige Darstellung bezieht sich deshalb nur auf das durchschnittliche Verhalten der Mehrzahl der Drüsen zu den verschiedenen Zeiten. —

Was nun den Pepsingehalt der Schleimhaut betrifft, so steht derselbe in Abhängigkeit von dem Zustande der Hauptzellen resp. der Zellen der Pylorusdrüsen, dagegen in durchaus keinem Verhältnisse zu dem Verhalten der Belegzellen. Grosse, helle Hauptzellen resp. Pylorusz ellen entsprechen hohem Pepsingehalte, Trübung der Zellen und Verkleinerung ihres Volumens bedeutet Abnahme des Pepsingehaltes der Schleimhaut, um so mehr, je stärker beide Veränderungen ausgeprägt sind.

Es fällt also Pepsinreichthum zusammen mit grösstem Volumen der Haupt-, kleinstem der Belegzellen (Hunger), Pepsinarmuth mit kleinstem Volumen der Haupt-, grösstem der Belegzellen (6—15 Verdauungsstunden für die Fundusdrüsen). Daraus ergiebt sich ein neuer

und nicht der unwichtigste, Beweis dafür, dass die Pepsinbereitung in den Haupt- (resp. Pylorus-) Zellen und nicht in den Belegzellen geschieht.

Den Wechsel des Pepsingehaltes im Fundus und Pylorus während des Ablaufes einer Verdauungsperiode stellt in übersichtlicher Weise die beistehende Curve (nach Grützner) dar:

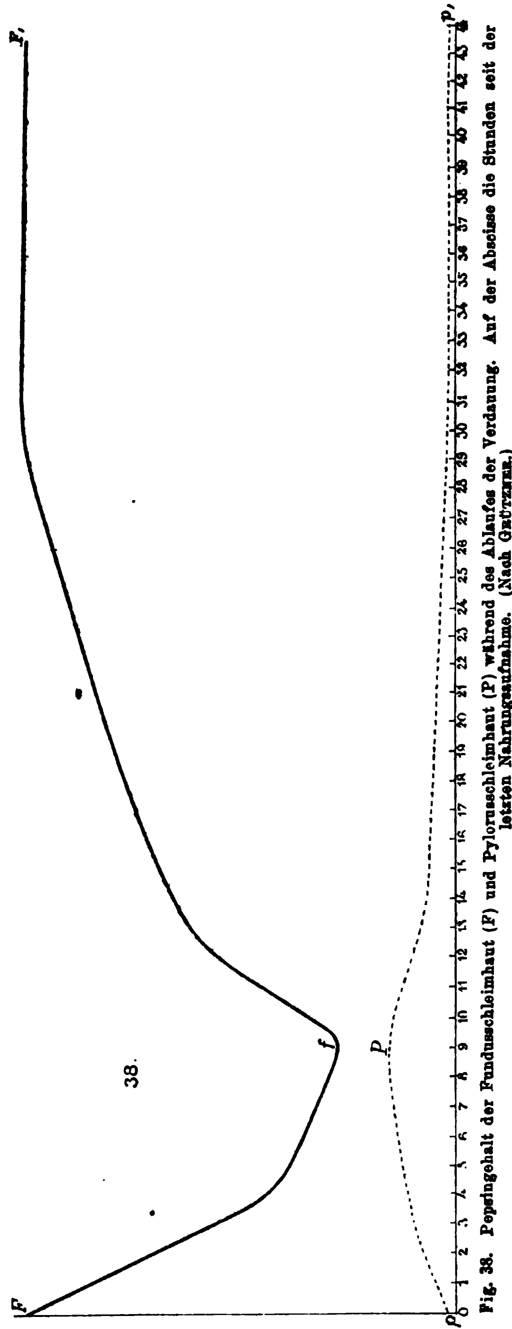


Fig. 38. Pepsingehalt der Fundusschleimhaut (F) und Pylorusschleimhaut (P) während des Ablaufes der Verdauung. Auf der Abscisse die Stunden seit der letzten Nahrungsaufnahme. (Nach Grützner.)

Auf die Abscisse sind die einzelnen Stunden nach der Nahrungsaufnahme aufgetragen; die Ordinaten bezeichnen die relativen Pepsinmengen in der Schleimhaut, mit Zugrundelegung einer bestimmten willkürlich gewählten Pepsinmenge als Einheit. Die Extraction der Mucosa geschah zuerst mit Glycerin, darauf die der Rückstände mit Salzsäure. Die Curve ergiebt, dass die Pepsinmengen im Pylorus um das Achtfache, im Fundus um das Vierfache schwanken, sowie dass das Verhältniss des Pepsingehaltes im Pylorus zu dem des Fundus ebenfalls sehr veränderlich ist. Während des Hungerzustan-

des enthält der Fundus fünfzigmal so viel Pepsin, als der Pylorus, um die neunte Verdauungsstunde noch nicht die zweifache Menge. Das zeitliche Zusammentreffen des grössten Pepsingehaltes im Pylorus mit dem kleinsten im Fundus ist wahrlich ein Moment, wenig geeignet, den Anhängern der Infiltrationshypothese zur Stütze zu dienen.

Nussbaum[1] findet im Gegensatze zu Grützner den Pepsingehalt der Magenschleimhaut während der ersten Verdauungsstunden höher als im Hungerzustande. Die Mangelhaftigkeit seiner Versuchsmethode ist von Grützner[2] dargethan.

Fasst man nun die Aenderungen der Hauptzellen resp. der Zellen in den Pylorusdrüsen im Zusammenhange mit dem Wechsel des Pepsingehaltes in der Schleimhaut auf, so ergiebt sich folgende Vorstellung über den Hergang bei diesem Secretionsacte:

Das Material, aus welchem in den Zellen das Pepsin oder seine Vorstufe, die pepsinogene Substanz (Ebstein & Grützner), das Propepsin (Schiff) gebildet wird, sind die Albuminate des Protoplasmas. Haben die Zellen viel Eiweissmaterial aufgenommen, d. h. sind sie reich an Protoplasma, so erscheinen sie an Alcoholpräparaten körnig getrübt und ihr Inhalt erweist sich als färbbar in Carmin oder Anilinblau. Während des Hungerzustandes wird das eiweissreiche Protoplasma zum grossen Theile allmählich in Ferment oder doch in die fermentbildende Substanz umgesetzt. In dem Maasse, als dies geschieht, werden die Zellen heller und verlieren ihre Färbbarkeit.

Bei Anfüllung des Magens beginnt nun die secretorische Thätigkeit derselben, bei welcher zwei zu einander in engster Beziehung stehende Processe sichtlich Hand in Hand gehen: die Umwandlung der pepsinogenen Substanz in Pepsin und die Ausscheidung des letzteren einerseits, die Aufnahme neuer Albuminate und damit einhergehende Vermehrung des Protoplasmas zum Zwecke neuer Fermentbildung andrerseits. Das Aussehn der Zellen ist durch das Verhältniss dieser beiden Processe zu einander bestimmt, insofern als das Volumen der Zelle von dem Verhältniss der Aufnahme zur Abgabe abhängt, der Grad ihrer Trübung von ihrem Reichthum an noch nicht umgesetzten Albuminaten (an Protoplasma).

Beim Beginne der Absonderung überwiegt in den Hauptzellen der Fundusdrüsen in der Regel die Aufnahme über die Abgabe, deshalb tritt Vergrösserung der Zellen ein. Gleichzeitig aber findet noch lebhafte Bildung nicht färbbarer Substanzen (Pepsinogen und

1 Nussbaum, Arch. f. microsc. Anat. XV. S. 131. 1878.
2 Grützner, Arch. f. d. ges. Physiol. XX. S. 402 u. fg. 1879.

Pepsin) aus dem Protoplasma statt, deshalb wird die Trübung der Zelle vorläufig eine nur geringe. Beim Fortgange der Verdauung wird allmählich die Abgabe vorherrschend über die Aufnahme, deshalb schwellen die Zellen ab; gleichzeitig geschieht die Umwandlung der immer noch von dem Protoplasma aufgenommenen Albuminate langsamer, deshalb werden die Zellen trüber, protoplasmareicher und stärker färbbar. Indem nach vollendeter Verdauung allmählich die aufgenommenen Eiweisskörper des Protoplasma sich wieder in Fermentsubstanzen umwandeln, hellen die Zellen sich wieder auf und gelangen zu dem Verhalten des Hungerzustandes zurück. Der Uebergang des Kernes aus der platten in die runde Form und umgekehrt ist nicht bloss für die Zellen der Magendrüsen, sondern aller Drüsen eine die Thätigkeit resp. Ruhe begleitende Erscheinung.

Ganz wie an den Hauptzellen der Fundusdrüsen laufen, wennschon in zeitlicher Verschiebung gegen jene, die Erscheinungen an den Zellen der Pylorusdrüsen ab; es ist deshalb unnöthig, sie eingehender zu besprechen.

Der Leser wolle darauf achten, dass die wesentlichen Züge in den Veränderungen, welche die Hauptzellen zu den verschiedenen Zeiten ihrer Thätigkeit erfahren, ganz und gar ähnlich sind, wie in den Eiweiss- und Schleimdrüsen: Während der Ruhe Bildung von Absonderungsmaterialien (helle, nicht färbbare Substanz) auf Kosten der Albuminate des Protoplasmas; während der Thätigkeit Abgabe der Absonderungsmaterialien (zum Theil nach erlittener chemischer Umwandlung) an das Secret, Zunahme des Albuminat-reichen Protoplasmas, Umwandlung des Kernes. Die Aehnlichkeit der morphologischen Vorgänge und ihres Zusammenhanges mit der Absonderung ist eine unverkennbare.

Ich habe schliesslich noch hervorzuheben, dass, wenn der Hungerzustand ungewöhnlich lange dauert, etwa über 36—48 Stunden, nach den Beobachtungen von Grützner der Fermentgehalt der Fundusschleimhaut wieder sinkt.

Damit hängt es zusammen, dass bei Winterfröschen, wie Swięcicki und Partsch gesehen, der Pepsingehalt der Schleimhaut des Oesophagus in der Regel gering ist und erst nach der Fütterung sich hebt. Versetzt man die Thiere in normale Ernährungsverhältnisse, so sinkt der vor der Nahrungsaufnahme sehr hohe Pepsingehalt der Oesophagusdrüsen nach derselben anfangs (in den ersten 4—6 Stunden) langsam, später schneller. Die Verhältnisse sind dann also ähnliche, wie bei Säugethieren, insoweit auch hier während der Verdauung Pepsinverbrauch stattfindet.[1]

---

1 Grützner, Arch. f. d. ges. Physiol. XX. S. 408. 1879.

IV. Die Bildung der Säure des Magensaftes.

1. Ort der Säurebildung.

Alle bisherigen Erfahrungen sprechen dafür, dass die Säurebildung von den Drüsen des Fundus ausgeht. Denn man trifft bei nüchternen Thieren häufig genug auf der Oberfläche der Fundusschleimhaut saure, auf der Oberfläche der Pylorusschleimhaut alkalische Reaction. Freilich liegt in dieser Thatsache kein ganz vollgültiger Beweis. Denn die von den Oberflächenepithelien gelieferte Schleimlage, welche in grösserer oder geringerer Mächtigkeit die innere Magenfläche überzieht und in dem Pylorustheile stets dicker ist als im Fundustheile, reagirt immer stark alkalisch. Die Pylorusdrüsen könnten also immerhin ein saures Secret liefern, ohne dass sich dasselbe durch saure Reaction der Oberfläche, auf welcher sie münden, verriethe, wenn die Menge und der Säuregrad desselben unzureichend wären, den grade in der Pylorusgegend stets dicken, alkalisch reagirenden Schleim zu neutralisiren.

Ein bindender Beweis dafür, dass die Pylorusdrüsen an der Säurebildung unbetheiligt sind, liegt in der von Klemensiewicz nachgewiesenen und von mir an Hunden mit isolirtem Pylorussacke durch Monate beobachteten constant alkalischen Reaction des Pylorussecretes, wie umgekehrt ein vollgültiger Beweis für die Fundusdrüsen als Säure bildende Organe, in der Erfahrung von Brücke [1], dass unter günstigen Bedingungen schon innerhalb dieser Drüsen selbst saure Reaction anzutreffen ist.

Es ist nach den Erfahrungen von Brücke nicht leicht, direct die Ueberzeugung von der Säurebildung im Innern der Drüsen zu gewinnen. Wenn man bei Tauben selbst während der vollen Verdauung die Drüsenkörper des Drüsenmagens durch Ablösung eines Stückes der Muskelhaut zugänglich macht, durch einen flachen Scheerenschnitt, ohne die Schleimhaut mitzufassen, abschneidet und zwischen Lakmuspapier zerquetscht, findet man neutrale oder doch nur äusserst schwach saure Reaction. Es muss also die Säuremenge in den Drüsen so gering sein, dass sie durch die zerquetschten Elemente des Drüsenparenchyms neutralisirt wird. Ebenso fand Brücke bei Kaninchen die zwischen Lakmuspapier zerquetschten Drüsenkörper neutral, während die Schleimhautoberfläche intensiv sauer reagirte. Dagegen traf er in den zusammengesetzten grossen Drüsen des Hühnermagens nicht selten saure Reaction; die Beobachtung wird hier dadurch erleichtert, dass diese Drüsen eine centrale cylindrische Höhle besitzen, in welche sämmtliche Tubuli des Drüsenkörpers einmünden und in der sich mitunter beträchtlichere Secretmengen ansammeln. —

1 Brücke, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XXXVII. 1859.

In die Reihe der hierher gehörigen Beobachtungen gehört auch ein viel citirter Versuch von Cl. Bernard.[1] In die Jugularvene eines Thieres, welches mässig gefüttert ist, wird nach einander eine Lösung von milchsaurem Eisen und eine Lösung von Ferrocyankalium eingespritzt. Man tödtet das Thier nach drei Viertelstunden. Kein Organ ist gebläut, auch der alkalische Harn nicht, der letztere wird aber blau nach Ansäuerung durch Salzsäure oder Schwefelsäure, zum Beweise, dass beide Salze in ihn übergegangen sind. Dagegen findet man einen blauen Niederschlag auf der Schleimhaut des Magens, ganz besonders in der Gegend der kleinen Curvatur, während sich in den Magendrüsen keine Spur von Berlinerblau vorfindet. Da sich nur in sauren Flüssigkeiten aus den beiden injicirten Salzen Berlinerblau bildet, schliesst Cl. Bernard, dass im Innern der Drüsen keine saure Flüssigkeit vorhanden ist. So richtig wohl diese Folgerung, so darf man doch nicht weiter gehen und behaupten, dass die Säure in den Drüsen auch nicht entstehe. Denn es ist ja denkbar, dass jede Spur der in ihrem Innern gebildeten Säure sofort nach Aussen entleert wird. Deshalb ist es auch kein Beweis gegen die Säurebildung in den Belegzellen, wenn Lépine[2] bei einer Modification der Bernard'schen Methode kein Berlinerblau in denselben auffinden konnte. Er tödtete Hunde in voller Verdauung, und legte Durchschnitte der Magenschleimhaut in eine durch Kali neutralisirte Mischung von Blutlaugensalz und Eisenvitriol, welche unter Zusatz von Salzsäure sich bläute. Er sah aber weder in den Haupt- noch in den Belegzellen Bläuung eintreten. Der Versuch ist deshalb physikalisch unrichtig angestellt, weil Zusatz eines Alkali's zu der Lösung der obigen Eisensalze nicht diffusibles Eisenhydroxyd ausscheidet, das in die Zellen einzudringen nicht vermag, eine Bemerkung, welche bereits Maly[3] mit vollem Rechte ausgesprochen hat.

Wenn nun die Fundusdrüsen zweifellos als Säure bildende Organe gelten müssen, so tritt die weitere Frage in den Vordergrund, welche ihrer Zellen jene Function übernehmen. Die Antwort scheint sich von selbst zu ergeben. Da jene Drüsen vor denen des Pylorus die Belegzellen voraus haben, das Secret jener sauer, dieser alkalisch reagirt, muss die Säurebildung von den Belegzellen ausgehen. Bei den Säugethieren ist eine räumliche Trennung der Säure- und Pepsinbildung nur in so weit vorhanden, als es Schleimhautgegenden giebt, wo nur die letztere stattfindet. Bei den Fröschen dagegen findet im Magen mit seinen ausschliesslich Belegzellen enthaltenden Drüsen nur Säurebildung statt, während das Pepsin in alkalischer Lösung durch den Oesophagus ausgeschieden wird. (Vgl. oben die Arbeit v. Swieciçki's.) Demnach hat die von mir ursprünglich ausgesprochene Hypothese, dass in den Fundusdrüsen Haupt- und Beleg-

1 Cl. Bernard, Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. II. p. 375. 1859.
2 Lépine, Gaz. méd. de Paris 1873. p. 689.
3 Maly, Jahresber. über die Fortschritte d. Thierchemie für 1873. S. 174.

zellen sich in die Pepsin- und die Säurebereitung theilen, alle bisher vorliegenden Thatsachen für sich.

Ich habe mich vielfach bemüht, an den Belegzellen selbst durch microchemische Agentien saure Reaction nachzuweisen, aber durchaus vergeblich. Allein dieses negative Resultat ist kein Gegenbeweis gegen die Säure bildende Function der Belegzellen. Es scheint bei vielen Absonderungszellen vorzukommen, dass sie jede Spur fertiger Secretbestandtheile ausstossen. So findet man in normalen Leberzellen keinen Gallenfarbstoff. Die Zellen der Speicheldrüsen reagiren nach Lieberkühn sauer[1], obschon sie alkalisches Secret liefern. Die Abwesenheit eines Secretbestandtheiles in einer Drüsenzelle beweist also nicht, dass er in derselben nicht entstanden. Er kann aus seiner Geburtsstätte sofort entfernt sein. Uebrigens möchte ich doch bemerken, dass die Färbbarkeit der Belegzellen durch Anilinblau vielleicht durch saure Reaction bedingt ist.

2. *Chemische Vorgänge bei der Bildung der freien Säure.*

Die vielfachen Discussionen über die Natur der Magensaftsäure, über welche der von der Chemie der Secrete handelnde Abschnitt dieses Lehrbuches nachzusehen ist, haben bekanntlich zu dem Endergebnisse geführt, dass es sich unter normalen Bedingungen in der Regel um Salzsäure handle, neben welcher oder statt deren in besondern vereinzelten Fällen Milchsäure vorhanden sein kann. Die Salzsäure galt bisher als freie; neuerdings behauptet indess Charles Richet[2], sie sei an eine sehr schwache organische Basis gebunden.

Unsere Kenntniss der chemischen Processe, welche, innerhalb der Magendrüsen verlaufend, zur Absonderung der Chlorwasserstoffsäure führen, ist der Art mangelhaft, dass wir uns hier auf zum grössten Theile hypothetischem Boden befinden. Doch werden für eine dereinstige Theorie der Säuresecretion folgende Thatsachen von grundlegender Bedeutung sein:

1. Für die Abscheidung der Salzsäure in den Magendrüsen liefern die Chloride des Blutes das Material. Bei gänzlicher Chlorentziehung in der Nahrung wird zwar noch längere Zeit Säure im Magen abgesondert, schliesslich aber hört die Säurebildung auf.[3] Das aus den Chloriden frei gewordene Alkali wird durch den Harn abgeschieden. Denn Maly[4] beobachtete, dass nicht selten 2—3 Stunden nach dem Mittagsessen der vorher saure Harn alkalisch wird oder doch seine

---

1 Lieberkühn, Berichte der Gesellschaft zur Beförderung der gesammten Naturwissenschaften in Marburg 1874. 4. Juni.
2 Ch. Richet, Journ. de l'anat. et d. l. phys. 1878. p. 278 u. fg.
3 C. Voit, Sitzgsber. d. bayr. Acad. 1869. S. 24.
4 Maly, Ann. d. Chemie. CLXXIII. S. 228. 1874.

Acidität sehr sinkt, und dass bei Hunden sofortige Entfernung des abgesonderten Magensaftes oder Neutralisiren desselben durch Kalk, Magnesia u. s. f. ebenfalls alkalische oder doch minder stark saure Reaction des Harnes im Gefolge habe.

Aus dem Blute gehen die Chloride zunächst in nachweislicher Menge in die Magenschleimhaut über. Denn Grützner[1] fand, dass diese Membran in denjenigen Zuständen, in welchen sie pepsinreich ist, auch einen grösseren Gehalt an Chloriden besitzt, als wenn durch lebhafte Absonderung der Pepsingehalt verringert ist.

Nach diesen Erfahrungen muss man wohl annehmen, dass die secernirenden Apparate der Magenschleimhaut dem Blute Chloride entziehen, sie bis zu einer gewissen Grenze im Vorrathe ansammeln, bei der Absonderung zerlegen, um Salzsäure auszuscheiden, welche unter gewöhnlichen Umständen nach Erfüllung ihres Verdauungszweckes in der einen oder der andern Form wieder zur Resorption gelangt.

2. Die Zersetzung der Chloride geschieht sehr wahrscheinlich nicht unmittelbar, sondern mittelbar in der Weise, dass zuerst eine organische Säure gebildet wird, welche die Salzsäure von ihrem Alkali scheidet. Hierfür sprechen mit Wahrscheinlichkeit folgende Beobachtungen: a) Brücke[2] hat gezeigt, dass die Substanz der Magendrüsen bei der Digestion in der Wärme eine organische Säure, und zwar vermuthlich Milchsäure, zu entwickeln vermag. b) Nach Richet enthält der Magensaft selbst Substanzen, welche beim Stehen Fleischmilchsäure entwickeln[3], eine Beobachtung, die ich freilich für das reine Fundussecret des Hundes nicht bestätigen konnte. c) Milchsäure vermag Chloride zu zersetzen. Dass unter dem Einflusse organischer Substanzen in dem Meerwasser Chlormagnesium unter Abscheidung freier Salzsäure zerlegt wird, hat nach einer Angabe bei Kühne[4] bereits Mulder gezeigt. Den directen Beweis der Zerlegung von Chloriden durch Milchsäure lieferte Maly in der oben citirten Abhandlung: wenn er an den Boden eines Glasgefässes eine Mischung von Chlornatriumlösung und verdünnter Milchsäure brachte und darüber reines Wasser schichtete, fand sich in den oberen Schichten des letzteren nach einiger Zeit freie Salzsäure.

An Stelle dieser dem Stande unsrer bisherigen Kenntnisse angepassten Auffassung der Entstehung freier Salzsäure in dem Magensafte

1 Grützner, Neue Untersuchungen über die Bildung und Ausscheidung des Pepsin. S. 52. Breslau 1875.

2 Brücke, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XXXVII. S. 131. 1859.

3 Ch. Richet, Journ. de l'anat. et d. l. physiol. 1878.

4 Kühne, Lehrbuch d. physiol. Chemie. S. 41. Leipzig 1868.

hat Maly[1] neuerdings eine andre Vorstellung zu setzen gesucht, nach welcher es sich bei dem Auftreten der Salzsäure in dem Secrete nicht sowohl um Entstehung derselben durch den Act der Absonderung, als um Ausscheidung bereits präformirter Salzsäure aus dem Blute durch Diffusion handeln soll. Maly weist in sehr interessanter Weise nach, dass in dem Blute Bedingungen gegeben sind, um kleine Mengen Salzsäure aus den Chloriden desselben frei zu machen. Denn neben *ClNa* ist im Blute $PO^4{}^{Na_2}_{H}$ und, da dasselbe freie Kohlensäure enthält, auch $PO^4{}^{Na}_{H_2}$ vorhanden. Die Beobachtungen Maly's liefern den Beweis, dass beide Phosphate, selbst das in seinen Lösungen alkalisch reagirende Dinatriumphosphat, aus dem Chlornatrium kleine Mengen Salzsäure abscheiden. Die letztere Säure besitzt nun aber ein hohes Diffusionsvermögen und so scheint Maly die Annahme nicht zu gewagt, dass die Magendrüsen einen Diffusionsapparat darstellen, aus welchem die freie Salzsäure des Blutes abdiffundirt. So verlockend diese Darstellung, weil sie an Stelle hypothetischer Vorgänge klare physikalische Begriffe zu setzen trachtet, so stösst ihre Durchführung auf zahlreiche Schwierigkeiten, die ebenfalls nur durch Hypothesen zu lösen sind; es ist u. A. kein Grund abzusehen, weshalb nicht alle Secrete sauer reagiren sollten, wenn es sich nur um das Abdiffundiren im Blute präformirter Salzsäure durch die Drüsenmembranen handelte. Deshalb habe ich es vorläufig nicht für zweckmässig gehalten, sie in den Vordergrund zu stellen. Die neuesten Mittheilungen von v. d. Velden[2] sprechen übrigens fast mit Sicherheit dafür, dass die Salzsäure nicht die primäre freie Säure des Magensaftes ist. Denn er fand in der ersten Verdauuugszeit beim Menschen, trotz stark saurer Reaction des Mageninhaltes, in demselben keine freie Salzsäure, welche auch Edinger[3] in dem sauren Magensecrete mit Fibrin gefütterter Frösche vermisste.

V. Das Labferment.

In der voraufgehenden Darstellung der Magenabsonderung sind als Producte der Drüsenthätigkeit bisher nur das Pepsin und die freie Säure besprochen worden. Die Magenschleimhaut bildet aber bekanntlich noch zwei andre Fermente: ein Milchsäureferment und das Casein coagulirende Labferment.

Beider geschieht hier wesentlich im Interesse der Vollständigkeit Erwähnung, denn über ihren Bildungs- und Ausscheidungsmodus ist bisher sehr wenig bekannt. Der Gehalt der Schleimhaut an Labferment geht nach Grützner[4] in den verschiednen Verdauungssta-

---

1 Maly, Hoppe-Seyler's Ztschr. f. physiol. Chemie I. S. 174. 1877—1878.
2 v. d. Velden, Ebenda III. S. 205. 1879. — Arch. f. klin. Med. XXV. S. 106. 1879.
3 Edinger, Arch. f. microsc. Anat. XVII. S. 198. 1879.
4 Grützner, Arch. f. d. ges. Physiol. XVI. S. 117. 1878.

dien durchaus parallel ihrem Gehalte an Pepsin. Wenn schon hieraus mit Wahrscheinlichkeit folgt, dass beide dieselbe Bildungsstätte, nämlich die Zellen der Pylorus- und die Hauptzellen der Fundusdrüsen haben werden, so wird dieser Schluss durch die Beobachtung von GRÜTZNER bekräftigt, dass beim Frosche in der Schleimhaut des Magens selbst, die ja kein Pepsin bildet, auch kein Labferment entsteht, beide Fermente vielmehr ihre Ursprungsstätte in den Oesophagusdrüsen haben.

Dass nicht bloss der Fundus, sondern auch der Pylorus, in seinen Drüsen Labferment erzeugt, wusste bereits der Entdecker desselben, HAMMARSTEN[1]; er, wie GRÜTZNER, fanden hier den Fermentgehalt geringer als dort. Das reine Pylorussecret ist nach meinen Erfahrungen an Labferment stets reich.[2]

Interessant ist endlich die Beobachtung von HAMMARSTEN, dass das Lab aus einer in der Magenschleimhaut enthaltenen, in Wasser löslichen und für sich unwirksamen Verbindung durch Salzsäure abgespalten werden kann. Diese Substanz ist ohne Zweifel das Analogon der „pepsinogenen Substanz" von EBSTEIN und GRÜTZNER.

VI. Schiff's Ladungstheorie.

Es ist hier schliesslich der Ort, einer Lehre zu gedenken, die, vor längerer Zeit von M. SCHIFF aufgestellt, selten vertheidigt, oft bestritten und jedenfalls noch nicht ausreichend ins Klare gestellt worden ist: ich meine die „Ladungshypothese" dieses Autors[3].

Die Bildung des Pepsin ist nach dieser Theorie abhängig von der Zufuhr gewisser Substanzen zu den Magendrüsen, welche SCHIFF „Peptogene" nennt. Die Zuführung geschieht in der Regel durch Absorption in dem Magen selbst; sie kann aber auch bewerkstelligt werden, wenn die betreffenden Substanzen in das Blut, das subcutane Bindegewebe, die serösen Säcke, z. Th. in den Mastdarm, nicht aber, wenn sie in den Dünndarm injicirt werden. Peptogene sind enthalten im Fleisch, Brot, Knochen, im Eiter; starke Ladung der Drüsen führen Peptone, Fleischbrühe, Dextrin u. s. f. herbei; unwirksam sind Zucker, Kaffee-Satz, Kartoffeln u. A.

Die thatsächliche Grundlage der Theorie bilden im Wesentlichen

---

1 HAMMARSTEN, Maly'scher Jahresber. II. S. 118. 1872.

2 R. HEIDENHAIN, Arch. f. d. ges. Physiol. XVIII. S. 171. 1878.

3 Eine zusammenfassende Darstellung derselben hat SCHIFF im zweiten Bande seiner Leçons sur la physiologie de la digestion. p. 188—266. 1867 gegeben. Nachuntersuchungen sind in folgenden Arbeiten enthalten: J. P. DOMBNIE, Akademisch Proefschrift over de Pepsine-Vorming. Groningen 1863. — A. VON HELTZL, Canstatt's Jahresber. 1864. S. 138. — A. FICK, Würzburger Verh. N. F. II. S. 113. 1871. — H. VON HUGE, Maly's Jahresber. II. S. 133. 1872. — P. GRÜTZNER, Neue Untersuchungen über Bildung und Ausscheidung des Pepsin. S. 27. Breslau 1875.

zwei Beobachtungsreihen von Schiff: die erste stützt sich auf Untersuchung des Pepsingehaltes der Magenschleimhaut, die zweite auf Untersuchung des Magensaftes während verschiedner Verdauungszustände.

Wenn nach einer copiösen Mahlzeit um die Zeit, wo die Verdauung vollständig vollendet ist, also um die 13.—14. Stunde, die Magenschleimhaut eines Hundes mit verdünnter Salzsäure extrahirt wird, so soll man nach Schiff ein sehr schwach wirksames oder ganz unwirksames Extract erhalten, nach vorgängiger „Ladung" durch Zufuhr der oben bezeichneten Substanzen dagegen ein sehr wirksames. Bei seinen hierher gehörigen Versuchen hat Schiff eine unzweckmässige Methode der Pepsingewinnung benutzt. Denn es ist schon oben bei Besprechung der Untersuchungsmethoden erwähnt worden, dass zwar der ganze Pepsingehalt aus der Magenschleimhaut niemals entfernbar ist, dass man aber einen möglichst grossen Theil des Fermentes in Lösung erhält, wenn auf verhältnissmässig kleine Schleimhautmengen verhältnissmässig grosse Flüssigkeitsmengen längere Zeit einwirken. Unbekannt mit diesen Verhältnissen verwandte Schiff zur Extraction eines ganzen zerkleinerten Hundemagens nur 100—200 Grm. angesäuerten Wassers und liess damit die Schleimhaut nur eine Stunde in der Wärme, darauf 1—2 Stunden bei Zimmertemperatur in Berührung. Kein Wunder, dass er eine unzureichende Vorstellung von dem Pepsingehalte erhielt. Von dieser Fehlerquelle hat übrigens Schiff sich neuerdings selbst überzeugt. Er hat selbst gesehen[1], dass bei hinreichend langer Einwirkung grösserer Flüssigkeitsmengen die Wirksamkeit des Infuses mehr und mehr steigt, ja dass bei längerer Infusion zweier zu vergleichender Mägen; von denen der eine durch „Peptogene" geladen ist, der andre nicht, zwar in der ersteren Zeit der geladene, später aber der nicht geladene mehr Pepsin an die Flüssigkeit abgiebt, so dass schliesslich der „nicht geladene" Magen das wirksamere Verdauungsinfus liefern kann. Nach diesen Beobachtungen schliesst sich Schiff der bereits oben entwickelten Vorstellung von Ebstein und Grützner an, dass das Pepsin in den Drüsen in zwei verschiednen Zuständen enthalten sei, als leicht lösliches freies Pepsin und in einer Verbindung, aus welcher es erst bei der Extraction abgespalten werden muss. (Pepsinogene Substanz Ebstein und Grützner, Propepsin Schiff.)

Bei seiner früheren Methode der Extraction mit kleinen Flüssigkeitsmengen während kurzer Zeit hat Schiff nun wesentlich das freie Pepsin gewonnen. Der Gehalt der Schleimhaut an letzterem geht aber, wie Grützner gezeigt hat, keineswegs parallel dem Gesammtgehalte an (freiem und gebundenem) Pepsin. Wenn Schiff unter gewissen Bedingungen aus der einen Schleimhaut leichter Pepsin gewann als aus einer andern, so lässt sich daraus nur auf grösseren Gehalt an freiem, aber nicht auf grösseren Gehalt an gesammtem Pepsin schliessen. Sah doch Grützner z. B. die Fundusschleimhaut eines Hundes, welche sechs Stunden nach Schwammfütterung an (gesammtem) Pepsin sehr verarmt war, trotzdem an verdünnte Salzsäure schneller Pepsin abgeben, als die an (gesammtem) Ferment sehr viel reichere Schleimhaut eines Hungerhundes. Wie Grützner ferner gezeigt hat, wird in den ersten Verdauungsstunden trotz der Ab-

1 Schiff, Arch. d. sc. phys. et nat. 1877.

nahme der gesammten Pepsinmenge ein grösserer Theil derselben löslich. Ja es scheint auch die Injection gewisser Substanzen (z. B. Kochsalz, Dextrin) in das Blut die Löslichkeit des Pepsin innerhalb der Drüsenzellen zu begünstigen. Und so werden die Beobachtungen an der Magenschleimhaut, welche SCHIFF zu der Annahme einer Ladung oder Sättigung derselben mit Pepsin führten, nicht sowohl auf eine Vermehrung ihres Gesammtgehaltes, welcher nach Einführung von gleichviel welchen Speisen während der Absonderung stetig sinkt, als auf Ueberführung eines gewissen Antheils des Pepsins aus der schwerer löslichen in die leichter lösliche Form oder mit andern Worten auf theilweise Spaltung der pepsinogenen Substanz und dadurch bedingtes Freiwerden von Pepsin zu beziehen sein.

Eine zweite Reihe von Gründen für seine Ladungstheorie entnimmt SCHIFF Beobachtungen an dem Magensafte selbst. Derselbe sei am Ende der Verdauung einer reichlichen Mahlzeit trotz saurer Reaction unwirksam, erlange aber seine Fähigkeit der Eiweissverdauung durch Zufuhr von peptogenen Substanzen wieder. Nun hat aber keiner der zahlreichen Beobachter, welche sich mit dieser Frage beschäftigt, unter den von SCHIFF angegebenen Bedingungen jemals einen wirklich unwirksamen Magensaft gefunden. Auch hier hat SCHIFF's Resultat seinen Grund wohl zum Theil in der Versuchsmethode. Denn er führte nach eben vollendeter Verdauung Eiweisswürfel, in Tüllsäckchen eingeschlossen, durch eine Fistel in den Magen und sah sie unverändert bleiben. Es hängt aber offenbar die Lösung der Magencontenta nicht blos von dem Pepsingehalte des Magensaftes ab, sondern auch von der Menge, in welcher dieser secernirt wird. Am Ende der Verdauung ist die Absonderung auf mechanische Reizung immer sehr wenig ergiebig, was die SCHIFF'schen Resultate erklären mag.

Eine scheinbare Unterstützung erfährt die SCHIFF'sche Theorie durch die in dem folgenden Paragraphen discutirte Thatsache, dass der Pepsingehalt des Magensaftes um die 5.—6. Stunde zu einem Maximum ansteigt, welches den beim Beginn der Verdauung beobachteten Werth in der Regel übertrifft. Allein es wird an jener Stelle nachgewiesen werden, dass jenes Anwachsen des Fermentgehaltes nicht von einer Bereicherung der Schleimhaut an Pepsin durch die Ingesta, sondern davon herrührt, dass im Laufe der Verdauung allmählich mehr Pepsin aus dem gebundenen in den freien Zustand übergeht.

Als ich einem Hunde mit isolirtem Fundusblindsacke grosse Mengen elastischen Gewebes mit Wasser gab, trat eine 4 Stunden währende Absonderung ein, bei welcher der Pepsingehalt des Secretes den gewöhnlichen Gang anfänglichen Sinkens und spätern Wiederansteigens befolgte, trotzdem dass hier gewiss nur äusserst geringe Substanzmengen verdaut und resorbirt worden waren, welche zur Ladung im SCHIFF'schen Sinne hätten dienen können. Unmittelbar darauf erhielt das Thier, um die stockende Absonderung wieder in Gang zu bringen, verdauliche Nahrung: die Curve des Pepsingehaltes nahm in dieser zweiten Absonderungsperiode ganz denselben Verlauf wie vorher, aber die absoluten Werthe des Pepsingehaltes waren ausserordentlich viel tiefer, trotzdem dass das Futter „Peptogen“ in reichlichster Menge enthielt.

Somit beruht SCHIFF's Theorie theils auf nicht zutreffenden Beobach-

tungen, theils auf nicht zutreffenden Deutungen an sich richtiger Beobachtungen. Will man aus derselben den ganz allgemeinen Satz ableiten, dass die Art der Ingesta auf den Absonderungsvorgang von bestimmendem Einfluss sei, so lässt sich diese Behauptung mit Rücksicht auf die bei Besprechung der Absonderungsbedingungen mitgetheilten Thatsachen rechtfertigen.

VIERTES CAPITEL.

Verhalten des Magensaftes während des Ablaufes einer Verdauungsperiode.

I. Aenderung des Pepsingehaltes.

Für die Analyse des Absonderungsvorganges liefert die Verfolgung des Secretes in den verschiedenen Perioden der Drüsenthätigkeit werthvolle Anhaltspunkte. Eine derartige Untersuchung ist von Grützner [1] bezüglich des gemischten Magensaftes, von mir [2] bezüglich des reinen Fundussecretes angestellt worden.

Der Pepsingehalt des gemischten Magensaftes sinkt, wenn die Fütterung geschieht, nachdem der Magen sich bereits einige Zeit vollständig entleert hat, in den ersten Verdauungsstunden bis gegen die vierte bis sechste Stunde, um gegen die sechste bis siebente Stunde wieder zu steigen, für gewöhnlich nicht so weit, dass der Anfangswerth erreicht würde, jedoch mitunter, namentlich nach langem Hungern, auch über diesen hinaus. Werden dagegen in den noch nicht völlig oder doch erst seit kurzer Zeit entleerten Magen neue Speisen eingeführt, so findet ein Wiederansteigen des Pepsingehaltes in den spätern Verdauungsstunden nicht statt. Die Ursache der Steigerung in dem ersten Falle suchte Grützner in der um die sechste bis siebente Stunde beginnenden Absonderungsthätigkeit der Pylorusdrüsen. Doch können die letzteren jedenfalls nicht allein dazu beitragen, denn das Secret eines isolirten Fundusblindsackes zeigt nach meinen Erfahrungen ein ganz ähnliches Verhalten.

Sein Pepsingehalt sinkt mit beginnender Absonderung schnell, erreicht während der zweiten Stunde den geringsten Werth, steigt dann gegen die vierte bis fünfte Stunde, und zwar stets über die

---

1 P. Grützner, Neue Untersuchungen über Bildung und Ausscheidung des Pepsin. Breslau 1875.
2 R. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. XIX. S. 159. 1878.

ursprüngliche Grösse hinaus, und hält sich während der spätern Verdauungsstunden auf einer nur wenig geringeren Höhe. Diesen Gang habe ich sowohl beobachtet, wenn das Thier vor der Mahlzeit so lange gehungert hatte, dass der Magen leer war und die Absonderung ganz stockte, als wenn die Mahlzeit auf eine vorangegangene so bald folgte, dass der Blindsack noch in Absonderung begriffen war. Die Curve des Pepsingehaltes hat also für das Fundussecret ungefähr folgenden Verlauf:

39.

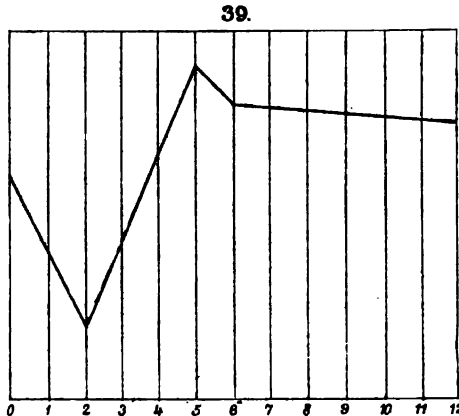


Fig. 39. Pepsingehalt des Fundussecretes in den verschiedenen Verdauungsstunden.

Bei der Ueberlegung, durch welche Momente dieser gesetzliche Gang des Pepsingehaltes bedingt sei, ist der zuerst sich aufdrängende Gedanke, dass er von der Absonderungsgeschwindigkeit abhänge, von der Hand zu weisen. Denn nach meinen Beobachtungen besteht zwischen beiden Grössen durchaus kein constanter Zusammenhang.

Ebenso wenig haltbar ist die Vermuthung, dass der Pepsingehalt des Secretes parallel gehe dem Wechsel des Pepsingehaltes der Schleimhaut. Denn um die Zeit, wo der Fermentgehalt des Fundussecretes seinen grössten Werth erreicht (vierte bis fünfte Verdauungsstunde), ist nach den sorgfältigen Untersuchungen von Grützner der Gehalt der Fundusschleimhaut an Pepsin (freiem und gebundenem) bereits merklich gesunken gegenüber dem Gehalte während des Hungerzustandes. In den nächsten Stunden (sechste bis neunte) wird der Gehalt des Secretes zwar wieder etwas geringer, aber er bleibt doch höher, als in den ersten Stunden, obschon der Pepsingehalt der Schleimhaut um jene Zeit seinem Minimum sich nähert. Es kann also unter gewissen Umständen trotz geringeren Pepsingehaltes der Schleimhaut ein fermentreicheres Absonderungsproduct entstehen, als

unter andern Umständen bei grösserem Pepsingehalte. Diese Thatsache findet eine Analogie in der Beobachtung von Grützner, dass unter gewissen Bedingungen eine relativ pepsinarme Schleimhaut, wie man sie z. B. bei Hunden herstellen kann, wenn man sie mit Schwämmen füttert, an verdünnte Salzsäure schneller und grössere Mengen von Pepsin abgiebt, als eine relativ pepsinreiche Schleimhaut, — was durch die bereits früher begründete Annahme sich erklärt, dass das Pepsin in den Drüsen theils gebunden und schwer extrahirbar (pepsinogene Substanz, Propepsin), theils frei und deshalb leicht extrahirbar ist.

Somit ergiebt sich der Schluss, dass das Ansteigen des Pepsingehaltes um die vierte bis fünfte Verdauungsstunde seinen Grund darin hat, dass trotz des geringeren Gesammtgehaltes an (freiem plus gebundenem) Ferment ein grösserer Theil des Pepsin unter Bedingungen leichterer Löslichkeit geräth, oder mit andern Worten darin, dass die Menge des freien Pepsins sich auf Kosten der pepsinogenen Substanz vermehrt hat. Ueber diesen allgemeinen Ausdruck, der eigentlich nur eine Umschreibung der Thatsachen darstellt, möchte ich nicht hinausgehen, obschon Hypothesen über die Ursachen jener Zustandsveränderung des Pepsin in den Drüsenzellen nicht fern liegen.

Um hier und da aufgetauchten irrigen Vorstellungen zu begegnen, möchte ich ausdrücklich betonen, dass der Gehalt des Secretes an einer bestimmten Substanz durchaus nicht dem Gehalte des Secretionsorganes an derselben Substanz parallel zu gehen braucht. Dieselbe Parotis und dieselbe Submaxillaris können Secrete von ausserordentlich verschiedenem Gehalte an Aluminaten resp. Mucin liefern, je nach den Bedingungen, unter welchen sie absondern; das Pancreas kann trotz hohen Gehaltes an fermentbildender Substanz ein fermentarmes oder ein fermentreiches Secret absondern, je nach den Einwirkungen, die dasselbe erfährt.

II. Der Säuregehalt.

Ueber die Aenderungen des Säuregehaltes während des Ablaufes der Verdauung liegen Angaben von Kretschy[1] und von Uffelmann[2] vor, nach welchen derselbe stetig wachse. Ich habe dasselbe an einem Hunde mit gewöhnlicher Magenfistel beobachtet. Aber dies Verhalten gilt nur für den gemischten Magensaft. Das reine Fundussecret zeigt keine ähnliche Gesetzlichkeit. Sein Säuregehalt schwankt überhaupt sehr wenig und steht namentlich durchaus nicht in con-

1 P. Kretschy, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XVIII. S. 527. 1876.
2 Uffelmann, Ebenda. XX. S. 533. 1877.

stanter Beziehung zu dem Pepsingehalte. Wenn der gemischte Magensaft beim Beginne der Verdauung weniger sauer ist, als in spätern Stadien derselben, so hängt dies offenbar nur damit zusammen, dass anfangs ein Theil der freien Säure theils durch verschluckten Speichel, theils durch den im nüchternen Zustande alkalischen Schleimüberzug der Innenfläche des Magens, sowie durch das alkalische Pylorussecret neutralisirt wird. Diese alkalischen Beimengungen nehmen mit der Zeit an Menge ab und gewinnen natürlich um so weniger Einfluss auf den Säuregrad, je reichlicher der Fundussaft ergossen wird.

Der Säuregehalt des Fundussecretes ist höher, als man nach den früher allein vorliegenden Angaben über den gemischten Magensaft erwarten durfte; die Veränderungen während der Verdauungszeit sind aber sehr unwesentlich. So fand ich z. B. in einer Versuchsreihe während der ersten 8 Stunden die Acidität zu 0,520—0,549—5,554—0,514—0,525—0,517—0,479—0,479 Grm. *ClH* in 100 Ccm. Secret. Von einer stetigen Zunahme ist also keine Rede.

Schlussbemerkungen.

Die vorstehende Darstellung der Absonderungsvorgänge in dem Magen zeigt, dass wir uns bis jetzt in den ersten Anfängen der Erkenntniss befinden. Denn natürlich konnte so lange von einer solchen keine Rede sein, als über die functionelle Bedeutung der einzelnen Drüsenelemente vollkommne Unklarheit herrschte.

Ich halte es allen ausgesprochenen Zweifeln gegenüber, wenn ich die Gesammtheit der mitgetheilten Thatsachen erwäge, für sicher erwiesen, dass die Pepsinbildung in den Zellen der Pylorusdrüsen und den Hauptzellen der Fundusdrüsen geschieht.

Der chemische Vorgang bei derselben ist nur in den allgemeinsten Zügen bekannt. Die Albuminate des Protoplasma geben das Material her, welches zunächst eine Vorstufe, die pepsinogene Substanz, bildet; aus dieser spaltet sich das Pepsin ab.

Die Zeit, in welcher pepsinbildende Substanz und Pepsin in den Zellen sich anhäufen, ist für die Fundusdrüsen hauptsächlich, wenn auch nicht ausschliesslich, die Ruhepause zwischen den einzelnen Mahlzeiten.

Während der Verdauung geht Propepsin allmählich in Pepsin über, in den ersten Verdauungsstunden langsamer, um die fünfte Stunde schneller, so dass um diese Zeit der Gehalt des Fundussecretes an Pepsin ein Maximum erreicht. Die Bildung der pepsinogenen

Substanz hält aber mit ihrem Verbrauche für die Absonderung nicht Schritt, deshalb sinkt der Gehalt der Drüsenzellen an Pepsin (gebundenem und freiem) während des Ablaufes der Verdauung stetig, während in dem Protoplasma der Zellen sich Albuminate anhäufen, als Material für neue Fermentbereitung während der Ruhe.

Alle diese Veränderungen finden in dem microscopischen Bilde der Hauptzellen ihren bestimmten Ausdruck.

In den Zellen der Pylorusdrüsen verlaufen analoge Vorgänge, nur zeitlich verschoben gegen die entsprechenden in den Hauptzellen.

Die Säurebildung hängt von den Belegzellen ab; die Vorgänge bei derselben sind noch zweifelhaft, wenn schon es wahrscheinlich ist, dass primär eine organische Säure[1] (Milchsäure) gebildet wird, welche zur Zerlegung von Chloriden dient.

Der Hergang der Wasserabsonderung und die bei demselben wirksamen Triebkräfte sind noch vollständig unbekannt. Nur so viel ist sicher, dass das Wasser des Magensaftes aus den Fundusdrüsen stammt. Die Pylorusdrüsen liefern ein dickes, zähes, schleimiges, pepsinreiches Secret, das ich nur nach starker Pilocarpininjection dünner werden sah, die Fundusdrüsen ein Secret von durchschnittlich 0,45 % festen Bestandtheilen, also 99,55 % Wasser. Da die Wasserabsonderung also denjenigen Drüsen zukommt, welche Belegzellen besitzen, scheint sie mit der Thätigkeit dieser letzteren in Zusammenhang zu stehen.

Ob und wie in die Absonderungsvorgänge das Nervensystem eingreift, ist noch durchaus unklar. Nach Analogie mit vielen andern Drüsen sollte man es vermuthen; sichere Beweise liegen nicht vor. Jedenfalls aber scheint die Art der Ingesta den Absonderungsvorgang zu bestimmen. Unverdauliche Substanzen rufen durch mechanische Reizung nur örtliche Secretion von kurzer Dauer hervor. Für die Unterhaltung dauernder allgemeiner Absonderung ist die Einführung verdaulicher Substanzen erforderlich. Welche Bestandtheile der Nahrungsmittel hier die wirksamsten sind und auf welche Weise sie ihren Einfluss geltend machen, bleibt künftigen Versuchen zu entscheiden vorbehalten.

---

1 Nach den neuesten Mittheilungen v. d. Velden's (s. S. 152) wohl sicher.

DRITTER ABSCHNITT.

DIE ABSONDERUNGSVORGÄNGE IN DER DARMSCHLEIMHAUT.

Die Schleimhaut des Darmcanales besitzt bekanntlich zwei verschiedne Formen secernirender Drüsen: die BRUNNER'schen Drüsen, welche sich auf den obersten Theil des Dünndarmes beschränken, und die LIEBERKÜHN'schen Drüsen, welche sich durch den gesammten Darmcanal in continuirlicher Lage erstrecken. Ausser diesen beiden Drüsenformen betheiligt sich aber an der Absonderung ohne Zweifel auch das Epithel: die Anwesenheit von Becherzellen in demselben bezeugt seine secretorische Thätigkeit. Da aber diese Gebilde auch in den LIEBERKÜHN'schen Drüsen vorkommen und in gewissen Gegenden des Darmes sogar einen Hauptbestandtheil derselben ausmachen, bedürfen sie keiner besondern Besprechung, können vielmehr bei Gelegenheit jener Drüsen behandelt werden.

ERSTES CAPITEL.

Die Brunner'schen Drüsen.

I. Bau der Brunner'schen Drüsen.

Seit der ersten ausführlichen Beschreibung durch MIDDELDORPF [1] ist unsre physiologische Kenntniss dieser Organe trotz der histologischen Arbeiten von SCHLEMMER [2] und von SCHWALBE [3] noch nicht sehr weit gefördert worden. Sie bestehen aus verzweigten, sich

1 MIDDELDORPF, Disquisitio de glandulis Brunnianis. Vratislaviae 1846.
2 SCHLEMMER, Sitzgsber. d. Wiener Acad. math.-naturwiss. Abth. LX. 1869.
3 SCHWALBE, Arch. f. microsc. Anat. VIII. S. 92.

schlängelnden, oft um ihre Längsaxe gewundenen und vielfach geknickten Schläuchen, deren jeder seitliche Ausstülpungen bildet und in einige blind geschlossene Endsäckchen ausläuft. Da diese in der Regel einen grössern Durchmesser haben als die Gänge, schliessen sich die Drüsen dem acinösen Typus an, von welchem sie jedoch dadurch abweichen, dass die Gänge selbst wie ihre seitlichen und terminalen Ausbuchtungen von gleichem Epithel bekleidet werden.

Die Drüsenzellen zeigen grosse Aehnlichkeit mit denen der Pylorusdrüsen des Magens. Im Allgemeinen von cylindrischer oder kegelförmiger Gestalt, haben sie an der der Schlauchwandung aufsitzenden Seite oft einen kurzen, schnabelförmigen, seitlich abbiegenden Fortsatz, welcher den der benachbarten Zelle dachziegelartig deckt. In der Gegend seines Abganges von der Zelle liegt ein mehr oder weniger abgeplatteter Kern. Die Zellkörper, frisch untersucht, zeigen in heller Grundsubstanz so zahlreiche dunkle Körnchen, dass es unmöglich wird, die einzelnen Zellgrenzen zu unterscheiden. Bei Zusatz von Essigsäure werden die Körnchen blasser, die Grundsubstanz trübe. Mineralsäuren jeder Concentration bedingen Trübung, Kalilauge Aufhellung, Wasser Quellung der Grundsubstanz und Erblassen der Körnchen. In carminisirten Alkoholpräparaten ist in den im Ganzen hellen Zellen nur eine schwach feinkörnige Einlagerung sichtbar.

Beim Hunde verhalten sich die Drüsenzellen nach Schwalbe etwas abweichend; sie sind im Ganzen länger und schmaler, weniger leicht quellbar und den Elementen der Lieberkühn'schen Drüsen ähnlicher, nur dass sie in Müller'scher Flüssigkeit körnig bleiben, während die letzteren darin homogen werden. Ausserdem fand Schwalbe beim Hunde noch eine zweite Art von Zellen, keulenförmige Gebilde, welche an dem der mbr. propria zugekehrten Ende eine knopfförmige, mit rundem Kern versehene Anschwellung zeigen, von der mitunter noch ein kurzer spitzer Fortsatz ausgeht.

Zwischen den Zellen treten stark lichtbrechende Streifen auf, welche Schwalbe für den Ausdruck eines Canälchennetzes mit geronnenem Inhalte hält, die aber wohl sicher nur durch eine geringe Menge die Zellen verbindender Kittsubstanz hervorgebracht werden.

Nach den sorgfältigen, von Schwalbe erweiterten Angaben Middeldorpf's sind die Brunner'schen Drüsen am stärksten bei den Wiederkäuern und dem Schweine entwickelt, während sie beim Hunde und bei der Katze nur eine kleine, dicht hinter dem Pylorus gelegene Zone einnehmen, ebeno bei den Nagern (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte und Maus).

II. Absonderungsvorgänge in den Brunner'schen Drüsen.

Bezüglich der Absonderung der BRUNNER'schen Drüsen ist nur wenig bekannt. Nach HIRT[1] zeigen ihre Zellen während der Verdauung ähnliche Veränderungen wie die der Pylorusdrüsen: im Hungerzustande sind sie verhältnissmässig gross und hell, im Verdauungszustande klein und getrübt. GRÜTZNER[2] erweiterte diese Angaben dahin, dass die Drüsen desselben Darmes in verschiednen Entfernungen vom Pylorus sich in verschiednen Functionszuständen befinden. Bereits KROLOW[3] hatte bemerkt, dass ein wässriges Infus der BRUNNER'schen Drüsen ein Fibrin in saurer Lösung verdauendes Ferment enthält. GRÜTZNER fand nun, dass der Gehalt der Drüsensubstanz an Pepsin in ähnlicher Weise mit dem microscopischen Bilde der Zellen sich ändert, wie bei den Magendrüsen: die grossen hellen Zellen sind pepsinreich, die kleinen getrübten pepsinarm.

Füge ich noch hinzu, dass bereits MIDDELDORPF in der Drüsensubstanz diastatisches Ferment nachwies, so sind damit auch bereits unsre Kenntnisse von den Functionen der BRUNNER'schen Drüsen erschöpft.

ZWEITES CAPITEL.

Die Lieberkühn'schen Drüsen.

I. Bau derselben.

Diese Absonderungsorgane verdienen eine eingehendere Berücksichtigung, als sie bisher gefunden. Eine von Hrn. stud. med. KLOSE[4] in meinem Institute angestellte Untersuchung derselben hat wenigstens zu einigen neuen Gesichtspunkten geführt, welche für künftige Durchforschung der Darmdrüsen Winke abgeben; denn dass unsre Kenntniss der Darmabsonderungen sich noch in den ersten Anfängen befindet, werden die folgenden Zeilen darthun.

1. Die Drüsen im Ruhezustande.

Die Drüsenschläuche, an welchen sich ein weiterer, von Oberflächenepithel ausgekleideter Drüsenausgang von dem eigentlichen

1 HEIDENHAIN, Arch. f. microsc. Anat. VIII. S. 279. 1872.
2 P. GRÜTZNER, Arch. f. d. ges. Physiol. XII. S. 290. 1876.
3 KROLOW, Berl. klin. Wochenschrift 1870. Nr. 1.
4 GREGOR KLOSE, Beitrag zur Kenntniss d. tubulösen Darmdrüsen. Breslau 1880.

mitunter in 2—3 Aeste gespaltenen Drüsenkörper unterscheiden lässt, besitzen durch den ganzen Darm eine, wie es scheint, völlig structurlose Tunica propria, welche sich durch Maceration in neutralem chromsaurem Ammoniak isoliren lässt. Auf ihrer Innenfläche beobachtet man mitunter Zeichnungen, welche einen Abdruck der Enden der Epithelzellen darstellen, herrührend von dem Zurückbleiben einer geringen Menge von Kittsubstanz der Zellen auf der Innenfläche der propria. Die secernirenden Zellen zeigen in den Drüsen des Dünndarmes und des Dickdarmes constante Verschiedenheiten, welche bisher, wie es scheint, übersehen wurden.

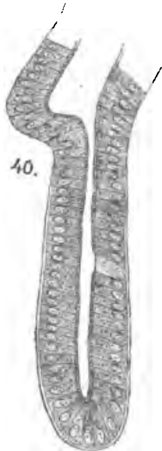


Fig. 40. Lieberkühn'sche Drüse aus dem Dünndarme des Kaninchens.

In den Drüsen des Dünndarmes stellt bei Thieren, die 36—48 Stunden gehungert haben, die übergrosse Mehrzahl der Zellen schmale cylindrische Gebilde dar, deren etwas breiteres Aussenende häufig seitlich in eine scharfe, schnabelförmige, die Nachbarzelle ein wenig überragende Spitze übergeht.[1] Die freie Basis der Zellen lässt oft mit grösster Deutlichkeit einen Stäbchenbesatz sehen, wie ihn die Epithelien der Zotten tragen.[2] Wie aber auf den letzteren der Stäbchenbesatz keine constante, sondern eine mit den physiologischen Zuständen wechselnde Bildung ist, so auch auf den Drüsenzellen. An seine Stelle tritt an beiden Orten oft genug nur eine schmale helle Begrenzungslinie, ohne dass sich mit Sicherheit angeben liesse, von welchen Umständen die eine, von welchen die andre Erscheinungsweise abhängt.

Die Zellsubstanz zeigt an Präparaten aus Alcohol für sich oder nach vorgängiger Erhärtung in doppeltchromsaurem Kali in der Regel eine sehr feine Längsstreifung, herrührend von äusserst feinen, die Zelle in ihrer ganzen Länge durchsetzenden fadenartigen Bildungen[3], welche ein in die Grundsubstanz der Zelle eingelagertes Protoplasmanetz darstellen.

Der Kern der Zelle ist in der Regel oval, liegt dem untern Ende

1 SCHWALBE, Arch. f. microsc. Anat. VIII. S. 136. 1872.
2 E. VERSON, Stricker's Gewebelehre. S. 405. 1871.
3 Vgl. E. KLEIN, Quarterly journal of microscopical science. XIX. Pl. VII. Fig. 2. 1879.

derselben nahe und ist mit seiner Längsaxe der Axe der Zelle parallel gerichtet.

Ausser diesen die grosse Mehrzahl bildenden Zellen kommen in den Drüsenschläuchen des Dünndarmes in sehr wechselnder Menge Zellen vor, welche schleimige Metamorphose eingegangen sind und die Gestalt der bekannten Becherzellen angenommen haben: bauchig aufgetriebene, an carminisirten Alcoholpräparaten durch den Mangel der Färbung vor den erst beschriebenen, stets dunkel tingirten Zellen hervorstechende Gebilde, deren unteres zugespitztes Ende den Kern enthält, während die freie Basis offen ist. Das Innere dieser

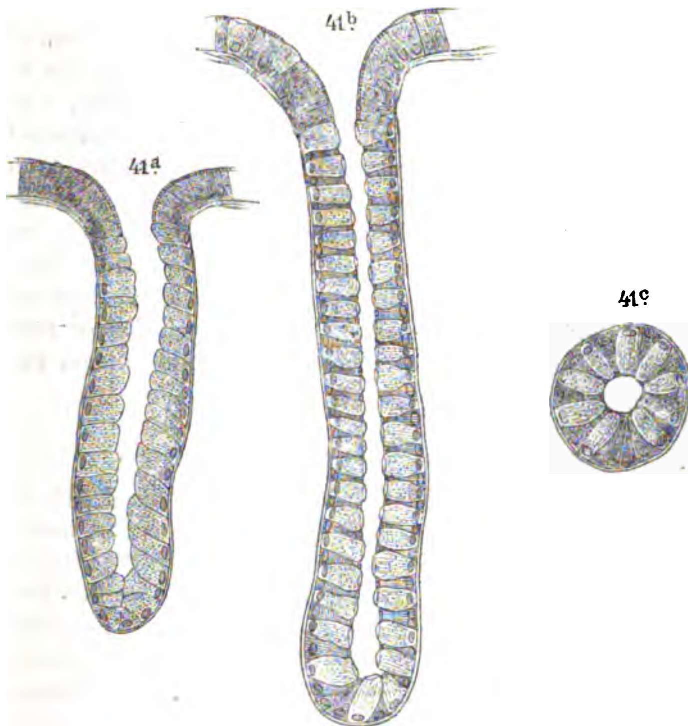


Fig. 41. Mastdarmdrüsen: a des Kaninchens. b des Hundes auf dem Längsschnitt. c des Hundes auf dem Querschnitt. Zeichnungen des Herrn stud. med. KLOSE.

Gebilde verhält sich ganz ähnlich dem der früher bei den Schleimdrüsen beschriebenen Schleimzellen.

Zahl und Vertheilung der Becherzellen zwischen den Drüsenzellen wechselt in hohem Grade. Oft fehlen sie ganz; häufig treten sie vereinzelt in der Gegend des obern Schlauchendes, mitunter, aber

selten, auch in dem untern Schlauchende auf, — Verschiedenheiten, die auf feste Regeln zu bringen nicht möglich ist. — Ganz im Gegensatze zu dem sparsamen Vorkommen der Schleimzellen im Dünndarme, bilden sie in den Drüsen des Dickdarmes die überwiegende Majorität, ja z. B. im Mastdarme des Kaninchens die allein vorhandene Zellform. Hier sind die Schläuche in ihrer grossen Mehrzahl vom Grunde bis zu ihrem obern Ende von Zellen in einfacher Lage ausgekleidet, die in allen Charakteren mit den im 2. Abschnitte beschriebenen Schleimzellen übereinstimmen (s. Fig. 41 a). Beim Hunde treten die Becherzellen zwar auch in überwiegender Zahl, aber doch nicht als einzige Elemente der Mastdarmdrüsen auf. Mit ihnen wechseln Zellen ab, wie sie oben als wesentliche Form in den Dünndarmdrüsen beschrieben wurden und zwar sehr häufig in auffallend regelmässiger Lagerung, der Art, dass zwischen je zwei Becherzellen eine Cylinder zelle eingeschoben ist (Fig. 41 b auf dem Längsschnitte, c auf dem Querschnitte). Die letzteren sind dabei durch die voluminösen Becherzellen in ihrem mittleren Theile mehr oder weniger stark comprimirt, während ihr unteres, zwischen die spitzen Enden der Becherzellen gelagertes Endstück sich verbreitert, ähnlich wie die freie, nicht selten Stäbchen zeigende Basis. Dadurch erhalten diese Zellen eine eigenthümliche Gestalt: von dem untern dreieckigen Ende geht zwischen den Bäuchen der Becherzellen ein oft sehr feiner Fortsatz in die Höhe, um nahe dem Drüsenlumen nicht selten wieder an Durchmesser zuzunehmen.

2. *Die Drüsen im thätigen Zustande.*

Lebhafte Absonderung der Darmschleimhaut lässt sich durch Injection von Pilocarpin in das Blut hervorrufen. Macht man bei Kaninchen wiederholte derartige Einspritzungen, so zeigt sich als nächste Folge derselben sehr starke Darmperistaltik. Es werden in grossen Quantitäten Fäces entleert, zuerst in der bekannten normalen Form harter, rundlicher Ballen von dem Umfange grosser Erbsen, später von breiiger, selbst halbflüssiger Constistenz. Die Fäcalmassen sind von glashellem, fadenziehendem Schleime reichlich überzogen. —

Die Dickdarmdrüsen zeigen bei derartig behandelten Thieren, wenn die Absonderung hinreichend lange gewährt hat, ein vollständig verändertes Aussehen. Die charakteristischen Schleim- (Becher-) Zellen sind verschwunden. Statt ihrer ist der Schlauch von schmalen, längsstreifigen, stark färbbaren Zellen mit runden oder ovalen Kernen ausgekleidet, vollkommen ähnlich den Zellformen, welche die typische Auskleiduug der Dünndarmdrüsen bilden (vgl. Fig. 42).

Es ist hier offenbar der gleiche Process eingetreten, wie in den einfachen Schleimdrüsen (s. oben Abschn. 2): die Schleimzellen haben ihr Mucin entleert, gleichzeitig hat Zunahme ihres Protoplasmas und die für alle Drüsenzellen bei starker Thätigkeit typische Veränderung ihres Kernes stattgefunden. — Bei geringgradiger Absonderung sind die Veränderungen nicht so weit vorgeschritten, so dass man alle Uebergänge von dem Typus der gewöhnlichen Becherzellen zu dem Typus der oben beschriebenen, vollständig veränderten Zellen vorfindet.



Fig. 42. Mastdarmdrüse des Kaninchens nach starker Absonderung.

In den Dickdarmdrüsen des Hundes nimmt unter der Einwirkung des Pilocarpin die Zahl der Schleimzellen ebenfalls erheblich ab, aber wir haben dieselben namentlich am obern Drüsenende niemals so vollständig schwinden sehen, wie beim Kaninchen. Während die Becherzellen unter Ausstossung ihres Schleimes an Volumen sich verkleinern, nehmen die zwischen ihnen gelagerten schmalen Zellen an Umfang zu, so dass zuletzt beide Zellformen nicht mehr von einander zu unterscheiden sind.

Nach diesen Erfahrungen sind die LIEBERKÜHN'schen Drüsen des Dickdarms als tubulöse einfache Schleimdrüsen zu betrachten. Ob die Schleimzellen hier schliesslich, wie in der Gld. submaxillaris, sublingualis u. s. f. nach anhaltender Thätigkeit zu Grunde gehen, muss ich vorläufig dahingestellt sein lassen. Jedenfalls sind besondere Ersatzzellen innerhalb der Schläuche nicht zu bemerken, wenn man nicht etwa die in den Mastdarmdrüsen des Hundes zwischen den Becherzellen stehenden schmalen Zellen als Ersatzzellen jener ansehen will, was jedoch das physiologische Verhältniss der beiderlei Zellarten nicht ganz zutreffend charakterisirt. Sollte eine Zerstörung stattfinden, so könnte vielleicht die Regeneration von kernhaltigen Resten der Zellen aus stattfinden, wie es kürzlich HEBOLD an den Eileiterdrüsen des Frosches gefunden zu haben glaubt.[1]

Wichtiger als diese übrigens durch fernere Untersuchung noch

1 OTTO HEBOLD, Ein Beitrag zur Lehre von der Secretion und Regeneration der Schleimzellen. Diss. S. 28 u. 29. Bonn 1879.

zu erledigende Frage ist die andre nach der Natur der Dünndarmdrüsen. Einerseits das zerstreute Vorkommen von Schleimzellen in ihnen, andrerseits die überaus grosse Aehnlichkeit, welche eine durch Pilocarpininjection veränderte Mastdarmdrüse mit den Dünndarmdrüsen gewinnt (vgl. Fig. 40 und 42), legt den Gedanken nahe, es möchten beide Drüsenformen nur functionell verschiedene Zustände derselben Drüsenart darstellen.

Allein gewisse Erfahrungen widersprechen vorläufig dieser Auffassung auf das Bündigste.

Denn wenn es auch gelingt, durch anhaltende Thätigkeit die Mastdarmdrüsen in eine den Dünndarmdrüsen ähnliche Form überzuführen, so ist es doch unmöglich, umgekehrt durch anhaltende Ruhe die Dünndarmdrüsen so zu verändern, dass sie ruhenden Dickdarmdrüsen ähnlich würden, d. h. dass ihre Zellen insgesammt oder doch in der Mehrzahl sich in Becherzellen umwandelten. Wir haben Kaninchen und Hunde mehrere Tage hungern lassen, ohne dass die Dünndarmdrüsen ihr gewöhnliches Aussehen geändert hatten.

Zu diesem negativen Ergebniss kommt die weitere Erfahrung, dass das Secret des Dünndarms eine dünne, wässrige Flüssigkeit, das des Dickdarms zäher Schleim ist, um eine specifische Verschiedenheit der Drüsen in den beiden Abtheilungen des Darmcanales nicht unwahrscheinlich zu machen: Darmschleimdrüsen im Dickdarm, Darmsaftdrüsen im Dünndarm, — diese Annahme würde den bisherigen histologischen und physiologischen Erfahrungen am meisten entsprechen. Doch beanspruchen diese Bemerkungen keineswegs definitive Ergebnisse zu bezeichnen, sondern nur auf Fragen aufmerksam zu machen, welche künftiger Erledigung durch eine Combination histologischer und experimenteller Untersuchungen harren.

Die Aehnlichkeit des Epithels der Dünndarmdrüsen mit dem Epithel der Zotten ist eine in die Augen springende, das Vorkommen zerstreuter Becherzellen an beiden Orten nur geeignet, dieselbe zu verstärken. Wenn ich hinzufüge, dass in Därmen, welche anhaltend secernirt haben, die Zottenepithelien gewisse morphologische Veränderungen zeigen, deren auffallendste ausser stärkerer Tingirbarkeit der Zellsubstanz eine Orts- und Gestaltsveränderung ihres Kernes ist (für gewöhnlich liegt er an Alcohol-Carminpräparaten in dem untern spitzen Ende der Zellen, bei anhaltender Darmthätigkeit mehr in der Mitte oder selbst nach der Basis der Zellen hin, gleichzeitig erscheint er nicht unerheblich vergrössert) — so liegt in diesen Beobachtungen wohl eine Aufforderung zu erwägen, ob die Function der Darmepithelien mit ihrer Resorptions-Aufgabe wirklich erschö-

pfend bezeichnet ist und nicht vielleicht eine Theilnahme derselben an der Darmabsonderung anzunehmen sei, die ja bezüglich der in dem Epithel zerstreuten Becherzellen ganz unzweifelhaft ist.

II. Methoden der Gewinnung des Darmsaftes.

Unter der Bezeichnung „Darmsaft“ (Succus entericus) ist früherhin eine sehr wechselnde Flüssigkeit sehr mannigfachen Ursprunges verstanden worden. Zur Gewinnung des Secretes der Darmdrüsen wurden meistens sehr unzulängliche Methoden angewandt. Wenn Leuret und Lassaigne[1] Schwämme verschlucken liessen, um sie, nachdem dieselben bis zum Dünndarme vorgerückt waren, auszudrücken und die aufgesogene Flüssigkeit zu untersuchen, oder wenn Tiedemann und Gmelin[2] den Inhalt des Jejunum frisch getödteter Thiere untersuchten, so gelangten jene Forscher natürlich nicht zur Kenntniss des reinen Darmsaftes, noch weniger zu der seiner Absonderungsbedingungen. Die Methode von Frerichs[3], Darmschlingen von 4—8 Zoll Länge nach sorgfältigster Entleerung durch zwei Ligaturen abzubinden und deren Inhalt zu untersuchen, hat andern Forschern, z. B. Bidder und Schmidt, kein Secret geliefert. Wenn diese letzteren[4] bei Hunden, denen der Pankreas- und der Gallengang unterbunden worden war, Dünndarmfisteln anlegten, so liegt auf der Hand, dass auch auf diese Weise reines Darmsecret nicht gewinnbar war, da ja der Zufluss von Mageninhalt wie von Pankreassecret durch den zweiten kleineren Gang der Bauchspeicheldrüse ungehindert fortbestand. Die Kenntniss des reinen Darmsecretes verdanken wir erst einigen pathologischen Fällen von Dünndarmfisteln, vor Allem aber der von Thiry[5] erdachten und mit Glück ausgeführten Methode, Stücke des Dünndarmes vollständig zu isoliren.

Ein Stück des Dünndarmes wird durch zwei Querschnitte aus der Continuität des Darmes ausgeschaltet, ohne das Mesenterium zu verletzen, und das Magenende des Darmes mit dem Dickdarmende durch die Naht vereinigt. Das ausgeschnittene Darmstück wird an einem Ende blindsackartig geschlossen, mit dem andern in die Bauchwunde eingenäht. Da aber sehr leicht Darmvorfall durch die weite Oeff-

1 Leuret & Lassaigne, Recherches physiologiques et chimiques pour servir à l'histoire de la digestion. S. 144. Paris 1825.
2 Tiedemann & Gmelin, Die Verdauung nach Versuchen. I. Leipzig und Heidelberg 1826.
3 Frerichs, Wagner's Handwörterb. III. 1. S. 851.
4 Bidder & Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. S. 271. Mitau und Leipzig 1852.
5 Thiry, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturhist. Abth. L. 1864.

nung desselben nach Aussen eintritt, wird die Wandung dieses Endes der Länge nach in der Ausdehnung einiger Centimeter aufgeschlitzt und durch Wiedervereinigung der Wundränder die Oeffnung derartig verengt, dass sie etwa nur den Umfang eines starken Gänsekieles erreicht. Auf diese Weise wird ein Dünndarm-Blindsack geformt, der nur reines Secret der Darmschleimhaut liefert.

III. Absonderungsbedingungen.

Im nüchternen Zustande ist die Absonderung des Darmsaftes sehr gering oder fehlt wahrscheinlich meist ganz, so lange kein besondrer Reiz auf die Schleimhaut einwirkt (THIRY, MASLOFF[1]).

Dagegen tritt während der Verdauung Absonderung ein, wenn sie vorher fehlte, oder verstärkt sich, wenn sie vorher in geringem Grade bemerklich war. Aus den allerdings nicht sehr zahlreichen Beobachtungen von THIRY scheint hervorzugehen, dass während des Verdauungsactes die Absonderung nicht sofort, sondern erst einige Zeit nach der Nahrungsaufnahme steigt und dann bis in die späteren Verdauungsstunden (6.—7.) stetig wächst. So zeigen es wenigstens die Zahlen jeder einzelnen Beobachtungsreihe für sich. Dass in dieselbe Verdauungsstunde nach verschiedenartiger Fütterung Absonderungsziffern von sehr verschiedenem Werthe fallen können, ist leicht erklärlich, weil ja natürlich Art und Menge der Nahrung von entscheidendem Einflusse sein müssen. Offenbar liegen für die LIEBERKÜHN'schen Drüsen ähnliche Verhältnisse vor, wie für die Magendrüsen. Denn ein isolirtes Stück der Magenschleimhaut beginnt ebenfalls nicht unmittelbar, sondern erst einige Zeit nach der Nahrungsaufnahme abzusondern und fährt darin mit bestimmten gesetzlichen Schwankungen während des Ablaufes der Verdauung fort.

Die Schleimhaut des Darmes zeigt aber ferner, wie die des Magens, Reactionsfähigkeit auf Reizungen der verschiedensten Art. Mechanische Reizung leitet sofort Absonderung ein oder steigert die bereits vorhandene merklich, in minderem oder höherem Maasse je nach ihrem Umfange. Schon die Einführung eines Catheters in den Blindsack ist wirksam, in stärkerem Grade die Einführung von Schwämmen (THIRY, DOBROSLAWIN[2], QUINCKE[3]). Mit der Stärke der Reizung ändert sich aber nicht bloss die Menge, sondern auch die

1 MASLOFF, Untersuchungen des physiologischen Instituts der Universität Heidelberg. II. S. 300. 1878.

2 AL. DOBROSLAWIN, Untersuchungen aus dem Institute für Physiologie und Histologie in Graz. Heft I. S. 73. 1870.

3 QUINCKE, Arch. f. Anat. u. Physiol. S. 155. 1868.

Beschaffenheit des Secretes, denn es steigt damit der Schleimgehalt desselben (DOBROSLAWIN). Bei einer Patientin mit Fistel des Duodenum sah BUSCH[1] während einer an der Fistel vorgenommenen Operation ein dem Nasenschleime gleiches zähes Secret entleert werden. Vermuthlich rührt der Schleim von den Becherzellen, der dünne Secretantheil von den eigentlichen Drüsenzellen her.

Energischer als mechanische, wirkt electrische Reizung der Schleimhaut (THIRY, DOBROSLAWIN, MASLOFF).

Von den Erfolgen chemischer Reizung ist wenig bekannt. Doch geben LEURET und LASSAIGNE[2] an, bei Application von Essig auf die Darmschleimhaut sofortige reichliche Absonderung einer dünnen Flüssigkeit beobachtet zu haben. Auch THIRY sah nach Injection verdünnter Salzsäure (0,1%) in den Blindsack nicht unbeträchtliche Vermehrung der Secretion, wogegen auffallender Weise Injection von natürlichem Magensafte ebenso erfolglos blieb, wie Injection von Galle. — In Versuchen von BRIEGER[3] wurde aus abgebundenen Darmschlingen von 20—25 Cm. Länge bei Hunden schwache (½—1%) Lösung von schwefelsaurer Magnesia einfach resorbirt, während stärkere Lösungen (20—50%) Absonderung einer schwach alkalischen Flüssigkeit veranlassten, welche sich dem Darmsafte THIRY's ähnlich verhielt. Die gebräuchlichsten Laxantien (Calomel, Senna, Rheum, Aloe, Ricinusöl, Gummi Gutti) hatten gar keinen Erfolg, wogegen nach Injection von Crotonöl und Extr. Colocynthidum ein entzündlicher Zustand der Schleimhaut mit Ausscheidung blutiger Flüssigkeit eintrat.

Sehr reichliche Absonderung beobachtete MASLOFF an Hunden mit Thiry'scher Darmfistel nach Injection von Pilocarpin in das Blut.

Ueber diese vereinzelten Angaben gehen bisher die Untersuchungen über die Absonderungsbedingungen des Darmsaftes nicht hinaus. Vollends unbeantwortet ist die Frage nach der etwaigen Abhängigkeit der Absonderung vom Nervensystem.

Vagus-Reizung ergab THIRY ein rein negatives Resultat.

Die Angaben von BUDGE[4], nach welchen Exstirpation des Plexus coeliacus und mesentericus neben gesteigerter Peristaltik vermehrte Absonderung der Darmschleimhaut zur Folge habe, konnte ADRIAN[5]

---

1 W. BUSCH, Arch. f. pathol. Anat. XIV. S. 155. 1858.

2 LEURET & LASSAIGNE, Recherches physiologiques et chimiques pour servir à l'histoire de la digestion. p. 141. 1825.

3 BRIEGER, Arch. f. experiment. Pathol. VIII. S. 355. 1878.

4 J. BUDGE, Verh. d. k. k. Leopold.-Carol. Acad. d. Naturforscher. XIX. S. 258. 1860.

5 ADRIAN, Eckhard's Beitr. z. Anat. u. Physiol. III. S. 61. 1863.

bei Hunden wenigstens nicht durchweg bestätigen, wogegen LAMANSKY[1] bei Kaninchen constant vermehrte Absonderung im Dünndarm und in Folge derselben Erweichung der Kothmassen und Durchfall beobachtete.

Endlich sah MOREAU[2] in unterbundenen Darmschlingen, wenn deren Nerven mit Schonung der Mesenterialgefässe durchschnitten wurden, reichlich alcalisches farb- und geruchloses Secret auftreten, während benachbarte Schlingen mit intacten Nerven frei blieben.

Alle diese Beobachtungen sind vieldeutiger Natur; sichere Erfahrungen über die Abhängigkeit der Absonderung vom Nervensystem gehören noch zu den Desideraten.

Es will mir scheinen, als ob die Absonderung, welche man nach BRIEGER in dem Darme durch Einwirkung starker Bittersalzlösungen hervorrufen kann, andrer Natur und andern Ursprunges sei, als das durch Secretionsreize (z. B. Pilocarpin) hervorgerufene Drüsensecret. Denn während nach den letzteren Einwirkungen, wie oben mitgetheilt worden, die Dickdarmdrüsen hochgradige anatomische Veränderungen zeigen, konnten wir nach Injection von Salzlösungen in Dickdarmschlingen, selbst wenn dieselben sich durch Secret bis zum Bersten füllten, keine Drüsenveränderungen nachweisen. Es scheint somit in dem letzteren Falle eine einfache endosmotische Capillartranssudation, nicht eine wirkliche Drüsenabsonderung herbeigeführt zu werden.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen die in den Darmflüssigkeiten bei lebhafter Absonderung auftretenden zelligen Gebilde, welche seit lange unter dem Namen der Schleimkörperchen bekannt sind, kleine rundliche, blasse kernhaltige Zellen von dem Habitus lymphoider Zellen. Nach unsern bisherigen Erfahrungen scheinen dieselben aus den Epithelien zu stammen und zwar durch partielle Abschnürung aus dem Protoplasma derselben hervorzugehen. Man trifft sie nicht bloss auf der Oberfläche der Darmschleimhaut, sondern auch zahlreich in dem Lumen der Lieberkühn'schen Drüsen an, wenn lebhafte Secretion stattgefunden hat. Ihre Kerne sind an Alcohol-Carminpräparaten immer stark tingirt, geschrumpft und eckig verzogen, wodurch sie sich von den Kernen der Drüsenzellen selbst auf das Frappanteste unterscheiden.

Ich wiederhole, dass in den obigen Bemerkungen über die Darmabsonderung mehr Anregungen für fernere Untersuchungen, als fertige Antworten auf bestimmt gestellte Fragen enthalten sind, die zu erledigen mir die für die Abfassung der vorliegenden Monographie disponible Zeit leider nicht gestattete.

1 LAMANSKY, Ztschr. f. rat. Med. (3) S. 59. 1866.
2 A. MOREAU, Bull. d. l'acad. d. med. XXXV. 1870.

VIERTER ABSCHNITT.
DIE BAUCHSPEICHELDRÜSE.

ERSTES CAPITEL.
Bau des secretorischen Apparates im Ruhezustande.

I. Die Schläuche.

Die secernirenden Räume des Pankreas haben die Gestalt kurzer Schläuche und Kolben.[1] Der Hauptausführungsgang wie seine gröberen Verzweigungen sind mit einfachem Cylinderepithel ausgekleidet, das in den feineren Gängen niedriger wird und in den feinsten einem Epithel aus spindelförmigen Zellen Platz macht[2], ähnlich wie in den Schaltstücken gewisser Speicheldrüsen. In den Endtubulis schieben sich die Zellen bis in das Lumen des secernirenden Schlauches vor, die Elemente des letzteren von Innen her bedeckend (centro-acinäre Zellen Langerhans), während die seitlich den feinsten Gängen aufsitzenden Schläuche dieses Verhältniss nicht zeigen (Latschenberger).

Die secernirenden Zellen der Schläuche haben so specifische Eigenthümlichkeiten, dass eine Verwechslung mit den Zellen andrer Drüsen unmöglich ist.[3]

Von ungefähr kegelförmiger Gestalt, zeigt jede Zelle im ganz frischen Zustande eine helle, scheinbar homogene, der Membrana propria zugewandte Aussenzone und eine dunkelkörnige, dem Lumen des Schlauches zugekehrte Innenzone. Bei hungernden Thieren ist die erstere viel schmäler als die letztere. Jene nimmt ungefähr nur 1/8

---

1 Latschenberger, Sitzgsber. d. Wiener Acad. LXV. 1872. 10. Mai.

2 Langerhans, Beiträge zur microscopischen Anatomie d. Bauchspeicheldrüse. Berlin 1869. — Saviotti, Arch. f. microsc. Anat. V. S. 404. 1869.

3 Vgl. R. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. X. S. 557. 1875.

—1/6 des Längendurchmessers der Zelle ein. Bei ganz frischen und noch warmen Zellen des Kaninchen-Pankreas habe ich nicht selten die Körnchen sich über die ganze Zelle bis an ihren Aussenrand ausbreiten sehn. Beim Erkalten des Präparates aber ziehen sie sich allmählich mehr oder weniger nach der Innenseite zurück. Ungefähr an der Grenze beider Zonen liegt der im frischen Zustande kaum sichtbare Kern.

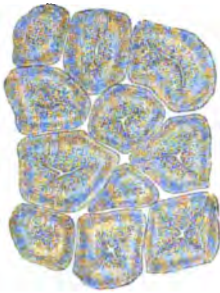


Fig. 43. Schläuche des Pancreas im frischen Zustande (Kaninchen).

An Alcohol-Carminpräparaten erscheint die Aussenzone gefärbt, die jetzt nur mattkörnig aussehende Innenzone nicht tingirt. Die erstere Zone verdient die Bezeichnung „homogen" nicht im strengen Sinne. Schon in den ganz frischen Zellen, mitunter noch schärfer nach Erhärtung in Ueberosmiumsäure von 0,15—0,2 % bemerkt man nicht selten in der hellen Grundsubstanz der Aussenzone grade, sehr feine, hier und da mit leichten Varicositäten besetzte Linien, an dem Aussenrande beginnend und nach der Innenzone hin convergirend. An der

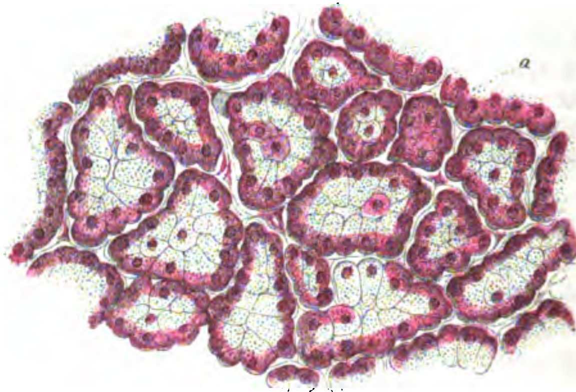


Fig. 44. Pancreas des Hundes. Hunger. Alcohol. Carmin.

Grenze der letzteren setzen sie sich ab und zu in Reihen feiner Körnchen fort, die sich in den Körnerhaufen der Innenzone verlieren. Hier und da sind auch die Körnchen der letzteren in graden Linien geordnet, die nach Aussen unmerklich in jene feinen Linien übergehn.

Nach 2—3tägiger Maceration in neutralem chromsaurem Am-

moniak (5 %) werden die Linien unter der Form sichtbar, wie sie Fig. 45 zeigt. Bei noch weiter fortgeschrittener Einwirkung des Reagens löst sich allmählich die Grundsubstanz der homogenen Zone auf und zwar in der Regel früher, als die Körnerzone. Die Körnchen der letzteren bilden in der Regel noch einen compacten Haufen, aus dessen bei natürlicher Lage der Zellen nach Aussen gerichtetem Umfange feine Fädchen hervorragen, allenfalls noch durch geringe Reste der Grundsubstanz zusammengehalten. Endlich zerfallen die Zellen vollständig und Fragmente jener fadenartigen Bildungen schwimmen in Menge frei umher (vgl. die Fig. 45). Ueber die Bedeutung derselben vermag ich Sicheres nicht auszusagen. Wenn ich aber überlege, dass nicht selten aus der Körnerzone äusserst feine Reihen von Körnchen in die homogene Zone hineinragen, welche die genauen Fortsetzungen der in dieser sichtbaren Körnchen bilden, so möchte ich fast vermuthen, dass es sich um sehr feine Röhrchen handelt, welche die Grundsubstanz der Zelle durchsetzen und in denen die reihenförmig geordneten Körnchen liegen. —

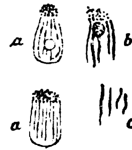


Fig. 45. Zellen des Pancreas nach Maceration in neutralem chromsaurem Ammoniak. a. Fadenartige Bildungen der Aussenzone. b und c dieselben isolirt.

Diese Deutung gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch Beobachtungen über die Einwirkung von Wärme und von starken electrischen Strömen auf die Zellen. Wird ein ganz frisches, einem eben erst getödteten Thiere entnommenes Präparat des Pankreas auf dem heizbaren Objecttische Stricker's untersucht, so tritt, wenn das Thermometer auf ungefähr 50° C. gestiegen ist, an der bis dahin hell durchsichtigen Aussenzone eine schwer beschreibbare Veränderung auf. Ihre Durchsichtigkeit nimmt ab, indem theils sehr feine Trübung, theils verwaschene, wachsglänzende Flecke sichtbar werden. Dabei verschiebt sich die Grenze beider Zonen auf merkwürdige Weise. Aus der Innenzone dringen Reihen von Körnchen strahlig mehr oder weniger weit in die Aussenzone vor. Gleichzeitig zieht sich der Aussenrand der Zellen von der Schlauchmembran zurück. Beim Abkühlen des Präparates werden alle jene Veränderungen wieder rückgängig. Was auch der Grund dieser Erscheinungen sei, der Umstand, dass die Körnchen der Innenzone sich auf geraden Linien nach aussen bewegen, weist auf geringe Widerstände innerhalb dieser Bahnen hin. Sollten die Strassen nicht in den oben beschriebenen fadenartigen Bildungen gegeben sein?

Das microchemische Verhalten der Zellen anlangend, so schwillt in Wasser die Aussenzone schnell auf, während der grösste Theil der Körnchen der Innenzone erblasst. Noch schneller werden die Zellen bei Behandlung mit selbst sehr verdünnten Alcalien (Kali- oder Natronlauge von 0,1 %) gelöst. Das augenblickliche Verschwin-

den der Körnchen beweist, dass dieselben, entgegen früherer Annahme, nicht aus Fett bestehen. Nur ein sehr kleiner Theil derselben bleibt mitunter als leicht erkennbare Fetttröpfchen zurück.

Verdünnte Essigsäure und Mineralsäuren jeder Concentration trüben die Aussenzone durch dunkelkörnige Niederschläge so stark, dass der Unterschied der beiden Zellhälften sich verwischt. In Eisessig werden dagegen die Zellen sehr hell und lassen nur noch feine Granulationen erkennen, während die Kerne scharf hervortreten. — Die Membr. propria stellt eine anscheinend structurlose Membran dar, welcher die Zellen unmittelbar anliegen.

Der specifische Bau der Pankreaszellen ist früherhin vollständig verkannt worden. Cl. Bernard[1] bildet neben einander Zellen aus der Parotis, Submaxillaris, Sublingualis und dem Pankreas ab, um ihre Ununterscheidbarkeit zu zeigen, trotzdem dass er auf derselben Tafel ganz richtig in den Läppchen eines Kaninchen-Pankreas die dunkeln Körnchen zeichnet, welche die Innenseite der Zellen einnehmen und dadurch die Lumina der Gänge so scharf unter dem Bilde einer schwarzkörnigen baumartigen Verzweigung hervortreten lassen. Erst Langerhans[2] gab eine zutreffende Beschreibung der Zellen; nur sah er die dunkeln Körnchen als Fetttropfen an. Wenn er weiter an den Zellen drei Zonen unterscheiden wollte: die acino-centrale des Körnerhaufens, die Zone des Kernes und die periphere Zone, so scheint mir diese Charakteristik nicht ganz richtig, weil die Lage des Kernes eine variable ist, bald mehr in der Innen-, bald mehr in der Aussenzone. Die Streifung der letzteren hat bereits Pflüger[3] gesehen.

II. Zwischengewebe, Gefässe, Nerven.

Zwischen den Schläuchen des Pankreas breitet sich ein lockeres Bindegewebe als Träger der Gefässe und Nerven aus.

Die Verästlung der ersteren geschieht nach Kühne und Lea[4] der Art, dass sie hauptsächlich in den tieferen Kerben zwischen den grössern Läppchen oder deren Gruppen vor sich geht. Die Endschläuche werden nicht durchweg von Capillaren umsponnen, sondern viele derselben bleiben gefässlos, so dass Secretionszellen in grosser Zahl sehr weit von den nächsten Blutgefässen entfernt liegen. An besonderen Stellen finden sich jedoch engere Netze auffällig weiter Gefässe. Hier liegen wohlabgegrenzte Haufen kleiner, gross-

1 Cl. Bernard, Mémoire sur le pancreas et le role du suc pancreatique. Paris 1856.
2 Langerhans, Beiträge zur microscopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Berlin 1869.
3 Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. V. S. 199. 1869.
4 Kühne & Lea, Verh. d. naturhist.-med. Ver. zu Heidelberg. N. F. I.

kerniger, „intertubulärer" Zellen, die LANGERHANS[1] nach Präparaten aus Müller'scher Flüssigkeit als unregelmässig polygonale, vollkommen homogene Gebilde beschrieb, in ihren Aggregaten sparsam durch die Drüse zerstreut. Ueber ihre Bedeutung fehlt jede Muthmassung.

KÜHNE und LEA berichten, dass sich diese eigenthümlichen Zellen überall da vorfinden, wo das unbewaffnete Auge in dem Kaninchenpankreas weissliche Körner entdeckt. Ich finde jene weisslichen Körner aus Schläuchen zusammengesetzt, deren Zellen sich durch besonders starke Entwicklung der körnigen Innenzone auszeichnen, welche hier — wie zu gewissen Verdauungszeiten in der ganzen Drüse — die homogene Aussenzone fast völlig verdrängt. — Die Haufen der intertubulären Zellen treten im Hundepankreas an Alcoholpräparaten, die in Carminalaun tingirt sind, als fast ungefärbte Inseln sehr deutlich hervor.

Die Nerven des Pankreas treten nach PFLÜGER[2] mit ihrer Markscheide an die Propria der Schläuche heran. Die Fasern durchbohren die Membran und gehen mit Zurücklassung ihres Markes in die Secretionszellen über. KÜHNE und LEA dagegen finden, worin ich mit ihnen übereinstimme, die Fasern durchgehends marklos. Der Reichthum des Pankreas an Ganglienzellen bleibt nicht hinter dem der Speicheldrüsen zurück. Ueber die Endigung der Nervenfasern findet sich bei KÜHNE und LEA keine Angabe.

ZWEITES CAPITEL.

Verhältnisse der Absonderung im Allgemeinen.

I. Methode der Fisteloperation.

Die Untersuchung der Pankreas-Absonderung macht die Anlegung von Fisteln erforderlich. Sie ist hier mit grössern Schwierigkeiten als bei irgend einem andern drüsigen Organe verknüpft, weil die Fisteloperation in der grossen Mehrzahl der Fälle nach einigen Tagen Veränderungen in der Drüse hervorruft, welche zu Störungen der normalen Absonderung führen. Es sind früherhin beim Hunde zwei Operationsmethoden versucht worden, denen ich als nach meinen bisherigen Erfahrungen zweckmässigste eine dritte hinzufügen kann: 1. Befestigung einer Canüle in dem Duct. Wirsungianus; 2. An-

1 LANGERHANS, Beiträge zur microscopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. S. 24. Berlin 1869.
2 PFLÜGER, Arch. f. microsc. Anat. V. S. 199. 1869.

heilung des eröffneten Ganges an die Bauchwand; 3. Ausschaltung des Darmstückes, in welches der Pankreasgang einmündet, aus der Continuität des Darmes und Vorlagerung desselben vor die Bauchwand.

Wennschon bereits im Jahre 1864 durch Regnier de Graaf die erste Pankreasfistel an einem lebenden Hunde angelegt und dieser Versuch im 16. und 17. Jahrhundert öfters wiederholt wurde[1], so sind consequente und methodische Fistelbeobachtungen doch erst von Cl. Bernard[2] angestellt worden. Die Mehrzahl der spätern Arbeiten bezieht sich nicht sowohl auf die Erforschung des Absonderungsvorganges, als auf die Untersuchung der verdauenden Wirkungen des Pankreassaftes. Die den ersteren Gegenstand behandelnden Arbeiten werden später an betreffender Stelle aufgeführt werden.

Für den Erfolg der Fisteloperation ist die Art des Verfahrens von wesentlichem Belang. 1. Behufs Fixirung einer Canüle in dem Gange wird bei dem seit 36 Stunden nüchternen und gut morphisirten Hunde durch einen in der Mitte zwischen Proc. xiphoideus und Nabel in der Linea alba ausgeführten Längsschnitt der absteigende Theil des Zwölffingerdarms so weit hervorgezogen, dass man das anliegende Pankreasstück zu Gesicht bekommt. Den Gang zu finden, dient folgendes Merkzeichen: Wo der untere Lappen des Pancreas sich von der nach links gewandten concaven Seite des Duodenum entfernt, um sich weiter in das Mesenterium zurückzuziehen, so dass zwischen Darm und Drüse eine durchsichtige Mesenterialbrücke sich ausspannt, geht in die letztere constant eine dicke Darmvene hinein. Oberhalb derselben liegt das Pankreas dem Darme unmittelbar an; zwischen beiden sind in geringem Abstande gröbere Gefässbündel ausgespannt. Die Mündung des Ganges liegt in der Regel zwischen dem ersten und zweiten, seltner zwischen dem zweiten und dritten Gefässbündel, im ungünstigen Falle von einem der Bündel bedeckt. Die Länge des Ganges von der Drüse bis zum Darme beträgt nur wenige Millimeter. Mittelst carbolisirter Seide wird eine kurze geknöpfte Glascanüle von 6—8 Mm. Länge eingebunden, an deren freiem Ende ein Stück dickwandigen, aber nicht zu breiten Gummischlauches befestigt ist. Der Darm wird durch zwei lockere, ober- und unterhalb des Ganges um ihn herumgeführte Fadenschlingen provisorisch an der Bauchwand fixirt, um ihn zur Verlöthung mit derselben zu bringen, und darauf die Bauchwunde so weit geschlossen, dass nur für die nach aussen zu leitende Canüle knapper Raum übrig bleibt. Die Darmfäden werden nach 24 Stunden, die Wundnähte nach 36—48 Stunden entfernt. Fast ausnahmslos fällt nach einigen Tagen die Canüle heraus. — 2. Bei der zweiten von Ludwig mit seinen Schülern Weinmann[3] und Bernstein[4] ausgebildeten

1 Alle jene vereinzelten Versuche sind für die Frage nach dem Absonderungsvorgange ohne Bedeutung; eine Zusammenstellung findet sich bei Tiedemann & Gmelin: Die Verdauung nach Versuchen. I. S. 26. Leipzig und Heidelberg 1826.

2 Cl. Bernard, Mémoire sur le pancreas et sur le rôle du suc pancréatique. Paris 1856; Leçons de physiologie experimentale. II. p. 170. Paris 1856; Leçons sur les propriétés des liquides de l'organisme. II. p. 341. Paris 1859.

3 Weinmann, Ztschr. f. rat. Med. N. F. III. S. 248. 1853.

4 Bernstein, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Math.-phys. Cl. 1869. S. 97.

Methode wird durch den angeschnittenen Gang ein Stück Bleidraht mit einem Ende bis in den Darm, mit dem andern bis weit in die Drüse vorgeschoben und der mittlere Theil desselben so zusammengedreht, dass der ganze Draht die Gestalt eines T erhält. Der Darm wird durch Fäden an die Bauchwand fixirt und durch die mittelst Nähten geschlossene Wunde der Draht nach Aussen geleitet. An diesem fliesst nach Verheilung der Wunde das Secret nach Aussen ab. — 3. Ein drittes von mir noch nicht veröffentlichtes Verfahren, mittelst dessen ich zu längeren und viel vertrauenswürdigeren Beobachtungen, als mittelst der andern Methoden gelangt bin, besteht in Folgendem: Das Duodenalstück, in welches der Duct. Wirsungianus mündet, wird in einer Breite von etwa 4—5 Cm. durch zwei Querschnitte von dem übrigen Darme isolirt und das obere (Magen-) mit dem untern (Dickdarm-)Ende des Darmes durch die Naht vereinigt. Der isolirte Darmcylinder wird gegenüber der Einmündung des Duct. Wirsungianus der Länge nach aufgeschnitten und mit der Mesenterialfläche aussen an die Bauchwand genäht, die Bauchwunde vereinigt. Vor der Bauchwand liegt dann die Schleimhaut des Darmes mit der Mündungspapille des Pankreasganges frei zu Tage, aus welcher das Secret unmittelbar aufgefangen werden kann. —

Wo es sich nicht um die Etablirung permanenter Fisteln, sondern um kürzere Beobachtungen handelt, genügt die erste Methode vollkommen. Für Dauerfisteln ist das dritte Verfahren am Meisten zu empfehlen.

Wie man auch operire, man erhält immer nur einen Theil des gesammten Secretes, weil beim Hunde ausser dem grossen Ausführungsgange ein zweiter kleiner, dicht neben dem Duct. choledochus die Darmwand durchbohrt, welcher am lebenden Thiere sehr schwer auffindbar ist.

Beim Kaninchen hat das Pankreas nur einen Gang, welcher ca. 30 Cm. weit unterhalb des Gallenganges in den Darm mündet. Die Anlegung permanenter Fisteln wird nicht vertragen. Beim Schafe mündet der Duct. pancreaticus in den Duct. choledochus einige Centimeter oberhalb seines Darmendes. Um hier Saft aufzufangen, ist es am Bequemsten, den Gallengang oberhalb des Pankreasganges zu unterbinden und die Cantüle in den Gallengang selbst einzuführen.

II. Allgemeine Erscheinungen der Absonderung.

Die Absonderung scheint bei Pflanzenfressern und bei Fleischfressern nicht nach demselben Typus zu erfolgen: dort continuirlich, hier intermittirend.

Bei Kaninchen findet man die Secretion im Gange, gleichviel ob die Fistel während voller Verdauung oder nach 48stündigem Hungern angelegt wird[1], wennschon die Absonderung im letzteren Falle viel spärlicher ausfällt, als im ersteren. Ob niemals Absonderungsstillstand eintritt, würde nur durch Beobachtungen an permanenten Fisteln zu entscheiden sein, die beim Kaninchen unthun-

1 A. Henry & P. Wollheim, Arch. f. d. ges. Physiol. XIV. S. 458. 1857.

lich sind. COLIN[1] hat Beobachtungsreihen an Rindern veröffentlicht, in denen ab und zu das Secret zu fliessen aufhörte. Allein diese Intermissionen treten so selten, so unregelmässig und, soweit aus den Tabellen ersichtlich, so unabhängig von dem Verdauungszustande ein, dass ich viel eher an eine durch Verlagerung der Canüle bedingte Hemmung des Abflusses, als an einen Stillstand der Absonderung denken möchte.

Bei Hunden stockt nach zahlreichen, mittelst permanenter Fisteln angestellten Beobachtungen die Absonderung ausserhalb der Verdauung vollständig, beginnt nach der Fütterung in kürzester Zeit und hält dann mit bestimmten gesetzlichen Schwankungen bis zum Ende der Verdauung an.

Eine klare Einsicht in die Gesetzlichkeit der Pankreas-Absonderung ist dadurch sehr erschwert, dass die Anlegung einer Fistel, wie schon oben erwähnt, in der Mehrzahl der Fälle Störungen hervorruft. Zunächst verfällt unmittelbar nach der Befestigung der Canüle die Drüse sehr oft in eine 12—24stündige absolute Unthätigkeit. Bedenklicher ist es, dass früher oder später, oft schon nach 2—3 Tagen, eine qualitative und quantitative Aenderung des Absonderungsprocesses bemerklich wird, welche mit einer morphologischen Umgestaltung der Drüsenzellen einhergeht.

Die normale Drüse sondert nur während der Verdauung ab, ihre Secretionsgeschwindigkeit ist verhältnissmässig gering, das Secret ist klebrig[2], fast fadenziehend, erstarrt in der Kälte zu einer durchsichtigen Gallerte, welche nach KÜHNE[3] einen dünnflüssigen Theil ausscheidet. Solches Secret, in destillirtes Wasser getropft, fällt, ohne mit demselben sich zu mischen, sich trübend zu Boden. Bei 0° erhält man eine gallertige flockige Fällung, welche in Kochsalz und in verdünnten Säuren leicht löslich ist. In sehr verdünnten Säuren wird das Secret sogleich fest, löst sich aber beim Schütteln in überschüssiger Säure; ähnlich ist das Verhalten gegen Kochsalzlösungen. Das Secret ist ferner, wenn auch nicht durchgehends, wie man früher annahm, so doch zu bestimmten Zeiten so reich an festen Bestandtheilen (6—10%), dass es, auf dem Wasserbade gekocht, zu einer

---

1 COLIN, Traité de physiologie comparée des animaux. I. p. 796. Paris 1871.

2 Die Schilderung der Eigenschaften und der chemischen Zusammensetzung der Secrete gehört eigentlich nicht in den vorliegenden Theil dieses Handbuches, sondern in die Lehre von den Verdauungssäften. Beim Pankreassafte aber ist es im Interesse der Einsicht in den Absonderungsvorgang ganz unvermeidlich, bis zu einer gewissen Grenze auch von der Beschaffenheit des Absonderungsproductes zu handeln. Alle chemischen Einzelnheiten jedoch bleiben vollständig der Verdauungslehre vorbehalten.

3 KÜHNE, Verh. d. naturhist.-med. Ver. zu Heidelberg. I (4).

festen Gallerte erstarrt, dagegen so arm an kohlensauren Salzen, dass es bei Essigsäurezusatz nur spärliche Gasbläschen entweichen lässt.

Ist die Drüse in den bezeichneten pathologischen Zustand vollständig eingetreten, so secernirt sie continuirlich auch ausserhalb der Verdauungszeiten mit zwar veränderlicher, aber stets verhältnissmässig grosser Geschwindigkeit eine dünne Flüssigkeit von 1—2% an festen Theilen, die sich in der Siedhitze selbst nach Zusatz verdünnter Essigsäure unter wahrhaft colossaler Kohlensäure-Entwicklung nur leicht trübt, während Zusatz überschüssiger Säure die Trübung verhindert.

Zwischen diesen extremen Typen des Secretes kommen nun alle möglichen Uebergangsstufen vor, also Flüssigkeiten, die beim Kochen auf dem Wasserbade in dicken Flocken gerinnen oder nur eine milchweisse Trübung oder endlich nur eine leichte Opalescenz zeigen und deren Gehalt an Carbonaten in umgekehrtem Verhältnisse zu ihrer Gerinnungsfähigkeit steht.

Eine normale Drüse liefert, wie später ausführlicher zu besprechen, unter gewissen Bedingungen ein concentrirtes, unter andern ein dünnes Secret, eine pathologisch veränderte Drüse, die sich durch continuirliche reichliche Absonderung kennzeichnet, liefert aber niemals, unter keiner Bedingung, eine vollständig coagulable Flüssigkeit. Es ist jedoch festzuhalten, dass die Störungen, welche nach Anlegung permanenter Fisteln eintreten, sowohl bezüglich ihres Beginnes als ihres Grades sich sehr verschieden verhalten können. Cl. Bernard theilt einzelne Beispiele günstig verlaufener Fisteloperationen mit (Fixirung einer Canüle im Gange), bei welchen die Absonderung mehrere Tage ihren intermittirenden Typus beibehielt und das Verdauungssecret stark gerinnbar blieb. Auch andern Beobachtern sind vereinzelt derartige Fälle vorgekommen[1], welche bei Anwendung meines neuen Operationsverfahrens die Regel zu bilden scheinen. Bei dem allmählichen Uebergange des Secretionsorganes aus dem normalen Zustande in den pathologischen wird die Absonderung continuirlich, aber zuerst in der Weise, dass sie ausserhalb der Verdauungszeit noch sehr langsam ist und sich während der Verdauung ungewöhnlich stark beschleunigt; später wird sie auch im nüchternen Zustande sehr ergiebig und damit nimmt die Flüssigkeit die oben geschilderten Charaktere des zweiten Typus in vollständigstem Maasse an.

---

1 Mir selbst. — Podolinski, Beiträge zur Kenntniss des pankreatischen Eiweissfermentes. Diss. Breslau 1876. — Pawlow, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII.

Ist die Veränderung des Secretes bis zu diesem Grade vorgeschritten, so hat die Drüse ihr normales histologisches Verhalten vollständig eingebüsst: die Schläuche sind stark verkleinert, an ihren Zellen ist die körnige Innenzone bis auf hier und da zurückgebliebene, äusserst spärliche Reste vollständig verloren gegangen. Diese Umwandlung ist die höchste Ausbildung eines Zustandes, welcher, wie später zu zeigen, in geringerem Grade während jeder Verdauung zu bestimmten Stunden eintritt, hier aber ein dauernder geworden ist.

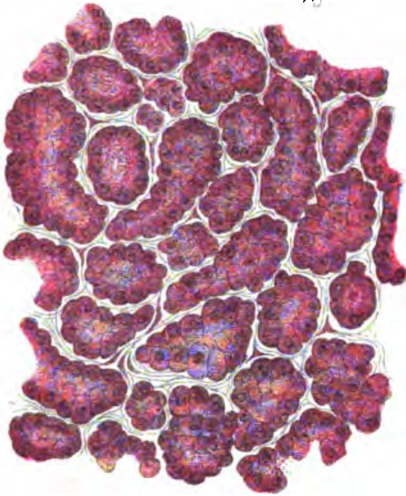


Fig. 46. Veränderung des Pankreas im Zustande continuirlicher Absonderung (Permanente Fistel).

Anders als bei den Fleischfressern verhält sich das Secret bei Pflanzenfressern. Beim Kaninchen schwankt der Procentgehalt zwischen 1,1—2,6%, bei Schafen zwischen 1,4—3,7%.[1] Entsprechend diesem geringen Procentgehalte ist die Flüssigkeit immer nur schwach gerinnbar. Das Secret der Taube enthält 1,2—1,4% an festen Theilen.[2]

III. Verlauf der Absonderung während der Verdauung.

Theils nach älteren Beobachtungen von Bernstein, theils nach noch nicht veröffentlichten Beobachtungen von mir selbst, die einer vierwöchentlichen Versuchsreihe an einem nach meiner neuen Methode operirten Hunde entnommen sind, gestaltet sich der Verlauf der Absonderung während der Verdauung, so lange die Drüse sich im Normalzustande befindet, in folgender Weise:

Vor der Fütterung stockend, beginnt sie unmittelbar nach derselben und steigt langsamer oder schneller zu einem Maximo, welches innerhalb der ersten drei Stunden, bald früher, bald später erreicht wird. Darauf Sinken bis zur 5.—7. Stunde, und nochmaliges Ansteigen bis zur 9.—11. Stunde. Das in diese Zeit fallende zweite

1 Arthur Henry & P. Wollheim, Arch. d. ges. Physiol. XIV. S. 457. 1877.
2 O. Langendorff, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1879. S. 6.

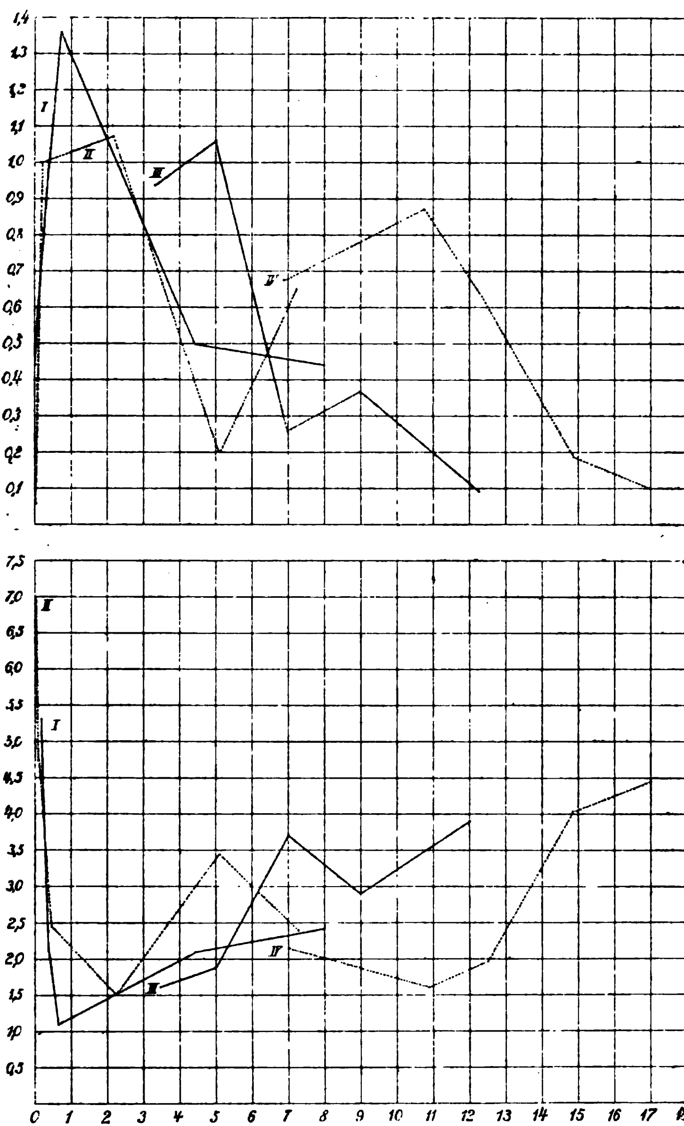


Fig. 47. Verlauf der Absonderung während der Verdauung. Auf die Abscisse sind die Stunden seit der Nahrungsaufnahme aufgetragen. Die oberen Curven bezeichnen die Absonderungsgeschwindigkeit. Die Einheit der Ordinaten entspricht 0,1 Ccm. Die untern Curven bezeichnen den Procentgehalt des Secretes an festen Bestandtheilen. Alle 4 Curvenstücke sind Bestimmungen an demselben Hunde an verschiedenen Tagen entnommen. Die Absonderung begann sofort mit der Nahrungsaufnahme.

Maximum erreicht an Höhe niemals das in den ersten Verdauungsstunden zu beobachtende erste Maximum. Schliesslich sinkt die Absonderung in den letzten Verdauungsstunden langsam. Wann sie gänzlich erlischt, kann ich mit Sicherheit nicht sagen; 17 Stunden nach reichlicher Fütterung bestand sie noch in freilich sehr geringer Menge fort, nach 24 Stunden war die Fistel vollständig trocken.

Mit der Geschwindigkeit der Absonderung ändert sich gleichzeitig der Gehalt an festen Theilen, und zwar im Allgemeinen in der Weise, dass er sich umgekehrt verhält wie die Absonderungsgeschwindigkeit. Vorstehende Curven (S. 183) geben eine Uebersicht.

Aus diesen Curven ergiebt sich 1. dass während des Verlaufes der Verdauung der pankreatische Saft die allererheblichsten Aenderungen seiner Zusammensetzung erfährt. Zu gewissen Zeiten, beim Beginn der Absonderung und gegen das Ende derselben gleicht er dem von CL. BERNARD gegebenen Bilde, in der Zwischenzeit nähert er sich der Zusammensetzung, welche bei längere Zeit bestehenden, nach den früheren Methoden angelegten permanenten Fisteln die constante ist. Es kann also eine normale Drüse sowohl ein vollkommen coagulables, als ein schwachgerinnendes Secret liefern. 2. Dass die Absonderungsgeschwindigkeit in hohem Maasse den Procentgehalt des Secretes beeinflusst. Die Minima der einen Grösse fallen mit den Maximis der andern zusammen, während die eine steigt, sinkt die andre. Doch mag schon hier bemerkt werden, dass dieses Verhältniss zwischen den beiden Grössen kein unbedingtes ist. Unter gewissen Umständen kann mit steigender Absonderungsgeschwindigkeit der Procentgehalt wachsen, wie weiter unten zu erörtern sein wird. —

Dass die Zusammensetzung des pankreatischen Saftes während der Verdauung keine constante sei, ist schon von frühern Beobachtern bemerkt worden. BERNARD fand gegen Ende der Verdauung das Secret ärmer an coagulabler Substanz; ebenso erhielt KÜHNE[1] aus temporären Fisteln ein verdünntes Secret in spätern Stunden nach der Operation oder auch gleich zu Anfang, wenn die Fistel in der 12.—15. Stunde nach der Nahrungsaufnahme angelegt wurde. Keine der früheren Versuchsreihen erstreckt sich an demselben Thiere über einen so langen Zeitraum wie diejenige, welcher die obigen Beobachtungen entnommen sind. In den ersten Tagen nach Anlegung der Fistel lieferte die Drüse nur dünnes, gehaltarmes Secret, allmählich wurde dasselbe concentrirter und gewann schliesslich die oben geschilderte Beschaffenheit, welche Wochen hindurch anhielt. Daraus ist wohl mit Sicherheit zu folgern, dass das Secret dem Normalzustande entsprach. — Das doppelte Maximum der Secretionsge-

1 W. KÜHNE, Lehrbuch der physiologischen Chemie. S. 113. Leipzig 1868.

schwindigkeit nach der Nahrungsaufnahme ist übrigens bereits von Bernstein beobachtet worden; von den seinigen weichen meine Ergebnisse nur insoweit ab, als die Maxima des Procentgehaltes bei mir im Durchschnitte grösser sind, was ohne Zweifel mit der Art der Fisteloperation zusammenhängt, und dass die Geschwindigkeitsmaxima zeitlich ein wenig anders liegen.

DRITTES CAPITEL.

Bildung der Fermente in der Drüse.

I. Allgemeines über die Pankreasfermente.

Der normale pankreatische Saft verdankt seine Fähigkeit, Stärke in Zucker umzusetzen, Fette zu zerlegen und Albuminate zu peptonisiren, drei verschiedenen Fermenten, welche Danilewski[1] und Paschutin[2] von einander isolirt haben. Später ist Kühne[3] eine Reindarstellung des Albuminatfermentes gelungen, welches früherhin als Pankreatin, von Kühne als Trypsin bezeichnet wurde.

Wenn man nach Danilewski das stets sauer reagirende Infus eines Hundepankreas mit Magnesiahydrat übersättigt, fällt mit dem Niederschlage des Magnesiasalzes das Fettferment aus. Aus dem Filtrate lässt sich durch Zusatz von Cullodium das Trypsin, durch wenig Eiweiss verunreinigt, in Flocken gewinnen, wenn man das Cullodium in einer Mischung von Alcohol und Aether wieder löst. Das Filtrat des Cullodiumniederschlages enthält das diastatische Ferment. — Paschutin benutzt die verschiedene Löslichkeit der drei Fermente in den concentrirten Lösungen verschiedener Salze zur Trennung derselben. Jodkalium, arseniksaures Kali, schwefelsaures Natron, Seignettesalz extrahiren aus der hinreichend zerkleinerten Drüse das Trypsin stärker als Wasser; Seignettesalz nimmt auch etwas diastatisches Ferment auf. Schwächer wirken auf das Trypsin doppeltkohlensaures und schwefelsaures Kali. — Salpetersaures Natron und Ammoniak, die schwefelsauren und phosphorsauren Salze nehmen auch die beiden andern Fermente auf, aber schwächer als Wasser. — Doppelt kohlensaures Natron, dem $^1/_4$—$^1/_{20}$ concentrirte Sodalösung zugesetzt ist, löst Fettferment stärker als Wasser, gleichzeitig Spuren von Albuminatferment. Doppelt kohlensaures Natron, antimonsaures Kali und Brechweinstein extrahiren neben dem Fettfermente auch merkliche Mengen der beiden andern Fermente, aber viel weniger als Wasser. — Endlich arsensaures Kali für sich oder mit Ammoniak bis zur neutralen Reaction

---

1 Danilewski, Arch. f. path. Anat. XXV. S. 279.
2 Paschutin, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1873. S. 382.
3 W. Kühne, Verh. d. naturhist.-med. Ver. zu Heidelberg. N. S. I. S. 3. 1876.

versetzt lösen das diastatische Ferment viel reichlicher als Wasser und andere Salzlösungen, zuweilen auch Spuren der andern Fermente.

Reines Trypsin erhielt KÜHNE durch Alcoholfällung des Drüseninfuses, Lösen des Niederschlages, neue Fällung durch Alcohol zu wiederholten Malen behufs Entfernung eines eigenthümlichen eiweissartigen Körpers (Leukoid), dann Auflösung und Erwärmung in einprocentiger Essigsäure bei 40 °, Abfiltriren von einem dabei entstehenden Albuminatniederschlage, Entfernen der Erdsalze aus dem Filtrate durch Erwärmen mit Soda, Einengung des neuen Filtrates bei 40 ° C., wobei sich Pepton, Leucin und Tyrosin ausscheiden, endlich Fällung des Filtrates mit Alcohol. Der Niederschlag enthält neben dem Trypsin noch Pepton und Leucin, von welchen Beimengungen das Ferment durch Dialyse befreit werden kann. Das reine Trypsin ist in Wasser leicht löslich, coagulirt wie Eiweiss nur in saurer Lösung vollkommen, zerfällt bei einmaligem Aufkochen in coagulirtes Eiweiss und Pepton. Aus der Lösung in Wasser oder kohlensaurem Natron durch Eindunsten bei 40 ° C. gewonnen, stellt das Trypsin einen schwach strohgelb gefärbten durchsichtigen Körper von eigenthümlicher Elasticität dar, der zu einer leichten wolligen Masse aufbröckelt.

II. Bildung des Trypsin.

1. Methode der Untersuchung.

Die Bildung des Albuminatfermentes in dem Pankreas ist genauer verfolgt worden, als die Entstehung irgend eines andern Drüsenfermentes.[1] Zum Verständniss der hier vorliegenden Thatsachen ist es erforderlich, einige Bedingungen der Verdauungswirkung desselben zu besprechen.

Die Lösung von rohem Faserstoff durch Trypsin wird beschleunigt durch die Gegenwart gewisser Salze. Zwar ist eine rein wässrige Lösung keineswegs unwirksam. In einer solchen zerfällt der Faserstoff zunächst ohne Quellung in kleine Partikeln. Die Fragmente werden allmählich gelöst und in Peptone umgewandelt; doch bleibt in der Regel bei niedrigem Fermentgehalte eine geringe Menge unlöslichen Bodensatzes zurück; die Lösungszeit erstreckt sich über viele Stunden.

Zusatz von kohlensaurem Natron beschleunigt die Faserstoffverdauung merklich schon bei 0,1 %, erheblicher bei höherem Gehalte, wobei das Fibrin in Folge der Alcali-Wirkung aufquillt, ohne sich jedoch in fermentfreien Sodalösungen auch bei längerer Einwirkung aufzulösen.

Die Lösungsgeschwindigkeit des Fibrin hängt sowohl von dem Ferment-, als von dem Sodagehalte nach folgenden Regeln ab:

1 R. HEIDENHAIN, Arch. f. d. ges. Physiol. X. S. 557.

1. Bei gleichem Gehalte an kohlensaurem Natron wächst mit steigendem Fermentgehalte die Lösungsgeschwindigkeit bis zu einer gewissen Grenze, über welche hinaus weiterer Fermentzusatz die Lösungszeit nicht mehr abzukürzen vermag. Diese Grenze wird bei um so höheren Fermentwerthen erreicht, je geringer der Gehalt an kohlensaurem Natron.

2. Bei gleichem Fermentgehalte steigt die Lösungsgeschwindigkeit mit dem Sodagehalte bis zu einer gewissen Grenze. Jenseits derselben bleibt sie eine Zeit lang constant, um bei sehr hohen Concentrationswerthen der Soda wieder zu sinken. Jene Grenze ändert sich mit dem Fermentgehalte: je höher der letztere, auf um so gegeringere Werthe des Sodagehaltes rückt sie herab. Für mittleren Fermentgehalt liegt sie bei 0,9—1,2 %, während bei 3 % Sodagehalt die Verdauungszeit sich schon merklich und bei 6 % sehr erheblich verlängert.

Behufs Vergleichung des Trypsingehaltes in verschiedenen Flüssigkeiten, z. B. verschiedenen Glycerin-Extracten der Drüse, setzt man in einer Reihe von Reagensgläschen zu je 9 Ccm. Sodalösung von 1,2% je 1 Ccm. der betreffenden Extracte nebst einer Flocke gut ausgewaschenen Faserstoffes, um die Lösungsgeschwindigkeit der verschiedenen Proben bei 35—40 ° C. zu bestimmen. Stellen sich keine Differenzen heraus, so kann der Grund in Gleichheit des Trypsingehaltes, er kann aber auch daran liegen, dass in den Proben der Trypsingehalt die Grenze überschritten hat, jenseits welcher Unterschiede des Fermentgehaltes sich noch in Unterschieden der Lösungsgeschwindigkeit ausdrücken. Demzufolge wird es nothwendig, ähnliche neue Proben entweder mit geringerem Zusatz von Fermentlösung oder geringerem Gehalte an kohlensaurem Natron oder gleichzeitiger Aenderung beider Bedingungen anzustellen. Man erhält auf diese Weise oft noch erhebliche Unterschiede bei Extracten, die in höher concentrirten Probeflüssigkeiten keine Differenzen mehr erkennen lassen.

Die Ursache dafür, dass Zusatz von Soda die Lösungsgeschwindigkeit steigert, liegt in einem von Kühne[1] aufgedeckten Umstande. Unter dem Einflusse des Trypsin werden nämlich die Albuminate nicht sofort in Peptone umgewandelt, sondern zunächst in eine in Salzlösungen lösliche, in der Hitze coagulirbare Eiweissverbindung umgesetzt, welche erst später in Pepton übergeht. In salzfreier Trypsinlösung kann sich jene erste Stufe der Fermentwirkung natürlich nicht äussern, während sie sich bei Anwesenheit von Salzen in der frühen Lösung des Fibrins geltend macht.

Podolinski[2] hat die Wirksamkeit einer Reihe von andern Salzen bezüglich ihrer Fähigkeit untersucht, die Trypsinwirkung zu unterstützen. In Lösungen von 1 % und darunter wirkten die Natronsalze am Günstigsten,

1 W. Kühne, Arch. f. d. ges. Physiol. XXXIX. S. 145.

2 S. Podolinski, Beiträge zur Kenntniss des pankreatischen Eiweissfermentes. S. 43 u. fg. Breslau 1876.

von den Kali- und Ammoniaksalzen der verschiedenen Säuren sind bei verschiedenen Concentrationen bald die einen, bald die andern wirksamer. Die Reihenfolge der Natronsalze (absteigend) war: Na_2CO_3; $NaCHO_3$; $NaCl$; $NaNO_3$; Na_2SO_4; Na_3PO_4; die drei letzten ziemlich gleich wirksam. Für die Kalisalze: K_2CO_3; $KCHO_3$; KNO_3; K_2SO_4; KJ (letztere drei ziemlich gleich); KCl. — Von den Ammoniaksalzen war das Carbonat am wirksamsten, dann das Chlorid, Nitrat, Sulphat, das neutrale Phosphat. In gesättigten Lösungen stellten sich andere Reihenfolgen der Salze heraus, begreiflich, weil für die einen Salze die günstigste Concentration bei niedrigen, für andere bei höhern Werthen liegt.

2. Das lebende Pankreas enthält eine Vorstufe (Zymogen) des Trypsin.

Bereitet man aus dem Pankreas eines seit 24 Stunden nüchternen Hundes ein Glycerinextract unmittelbar nach dem Tode[1] (I-Extract), ein anderes nach 24stündigem Liegen der Drüse an der Luft und in der Wärme (II-Extract), indem man auf 1 Gew.-Th. der mit Glaspulver zerriebenen Drüse 10 Gew.-Th. Glycerin nimmt, und prüft man beide Extracte in einer Sodalösung von 1,2 % auf ihre Wirksamkeit, so zeigt sich, dass das erstere Extract Faserstoff gar nicht oder doch nur sehr schwach, das letztere dagegen sehr energisch löst.

Das frische Pankreas enthält also im besten Falle nur sehr wenig, meist gar kein Trypsin. Nur unter ganz besondern, vorläufig nicht genauer angebbaren Bedingungen scheint sich schon in der lebenden Drüse reichlich Trypsin zu entwickeln; so namentlich, wenn an den Thieren vor dem Tode schon längere Zeit experimentirt worden ist. Derartige Fälle sind auch Weiss[2] aufgestossen.

Da nach 24stündigem Liegen der Pankreassubstanz an der Luft durch Glycerin sich reichlich Trypsin gewinnen lässt, muss die Drüse eine chemische Verbindung enthalten, die noch nicht Trypsin ist, aber nach dem Tode Trypsin bildet. Ich habe diesen Körper Zymogen des Trypsin (ζυμη, Hefe, Ferment) genannt. Von demselben sind bisher folgende Eigenschaften bekannt.

1. Das Zymogen ist in Glycerin löslich. Denn wenn man das in einprocentiger Sodalösung unwirksame Glycerinextract eines frischen Pankreas mit destillirtem, aber nicht ausgekochtem Wasser verdünnt, wird dasselbe wirksam.

1 Es ist hierbei aus später zu erörternden Gründen wichtig, dass das zu extrahirende Pankreasstück nach dem Abwägen sofort mit Glycerin übergossen und erst dann mit Glaspulver zerrieben wird, um während des letzteren Actes den Zutritt von Sauerstoff möglichst abzuhalten. — Soll dagegen eine wirksame Trypsinlösung erzielt werden, so ist es zweckmässig, die Drüsensubstanz mit Glaspulver zerrieben 24 Stunden an der Luft bei warmer Temperatur liegen zu lassen, bevor sie mit Glycerin übergossen wird.

2 Weiss, Arch. f. path. Anat. LXVIII. S. 413. 1876.

2. Die Bildung von Trypsin aus dem Zymogen wird durch Sodalösung von 1—2% verhindert oder doch mindestens in ganz ausserordentlichem Maasse erschwert. Daher ist das I-Extract des frischen Pankreas in solcher Sodalösung unwirksam. Verdünnt man dagegen dasselbe auf das zehnfache Volumen mit Wasser und setzt erst nach mehrstündiger Digestion in der Wärme kohlensaures Natron hinzu, so wirkt die Lösung jetzt kräftig auf Eiweisskörper.

3. Wird ein Zymogen enthaltendes Glycerinextract der frischen Drüse in kohlensaurem Natron (1,2%) gelöst, so wird diese an sich unwirksame Lösung sehr stark wirksam, wenn man durch dieselbe 10 Minuten lang Sauerstoffgas leitet. Unter dem Einflusse des letzteren findet also Trypsinbildung statt.[1]

4. Wird Zymogen in ausgekochtem Wasser gelöst und vor Luftzutritt geschützt, so bleibt die Lösung unwirksam. Wenn also (s. oben sub 1) eine Lösung in nicht ausgekochtem Wasser wirksam wird, so beruht dies auf der Einwirkung des im Wasser absorbirten Sauerstoffes. Die Bildung von Trypsin lässt sich hier schon nach 15 Minuten nachweisen und ist in 1½ Stunden vollendet (Podolinski).

5. Eine unwirksame Lösung von Zymogen in kohlensaurem Natron wird durch Schütteln mit Platinmoor kräftig wirksam (Podolinski).

6. Wird eine Trypsinlösung anhaltend mit Hefe geschüttelt, welche bekanntlich stark reducirend wirkt, so vermindert sich ihre Wirksamkeit, um nach Durchleitung von Sauerstoff wieder zu steigen.

Aus 5 und 6 scheint zu folgen, dass das Zymogen durch Sauerstoffaufnahme Trypsin bildet und letzteres durch Sauerstoffentziehung seine Wirksamkeit wieder einbüsst.

7. Wird frische Pankreassubstanz mit dem gleichen Gewichte einprocentiger Essigsäure 10 Minuten lang durchgerieben und erst darauf mit Glycerin übergossen, so erhält man ein sofort stark wirksames Extract; unter dem Einflusse der Essigsäure ist also Trypsin aus dem Zymogen gebildet worden.

8. Nach Kühne[2] wird aus Zymogen durch Behandlung mit Alkohol in der Wärme Trypsin abgespalten.

Die obigen Mittheilungen über die Bedingungen, unter welchen das Trypsin aus seiner Muttersubstanz entsteht, können vorläufig nur als Anhaltspunkte für fernere Untersuchungen angesehen werden; namentlich sind weitere Aufschlüsse von den in Aussicht stehenden

---

1 Podolinski, Beiträge zur Kenntniss des pankreatischen Eiweissfermentes. S. 27. Breslau 1876.

2 W. Kühne, Verh. d. naturhist.-med. Ver. zu Heidelberg. N. S. I. S. 3.

ausführlicheren Veröffentlichungen Kühne's über seine langjährigen Untersuchungen zu erwarten.

3. *Aenderung des Zymogengehaltes der Drüse während des Verlaufes der Verdauung.*

Um den Gehalt des Pankreas an Fermentkörpern (Zymogen resp. Trypsin) zu verschiedenen Verdauungszeiten zu ermitteln, habe ich bei einer grösseren Zahl von Hunden zu verschiedenen Zeiten nach der Fütterung von der Bauchspeicheldrüse sowohl frisch, als nach 24stündigem Liegen Glycerinextracte bereitet und ihren Gehalt an Zymogen resp. Trypsin nach der oben besprochenen Methode verglichen. Nach Beginn der Verdauung sinkt der Zymogengehalt der Drüse allmählich, bis er um die 6. bis 10. Stunde nach der Nahrungsaufnahme sein Minimum erreicht. Von da ab beginnt er wieder zu steigen, um gegen die 16. Stunde auf einem Maximo anzugelangen, auf welchem er sich bis gegen die 30. Stunde hält. Weiterhin bei noch längerer Nahrungsentziehung nimmt er allmählich wieder ein wenig ab, bleibt aber doch bis zur nächsten Nahrungsaufnahme erheblich hoch.

Diese Angaben treten in Widerspruch mit allen früheren Beobachtungen über den Gehalt der Bauchspeicheldrüse an Albuminatferment. In die Discussionen über die Eiweiss verdauende Fähigkeit des pankreatischen Saftes einzutreten, ist hier nur so weit der Ort, als sich dieselben auf die Bildung des Fermentes beziehen. Nachdem zuerst Purkinje und Pappenheim[1], nach einer längeren Reihe von Jahren Corvisart[2], die Verdauung von Eiweiss durch das Pankreas behauptet hatten, hob in dem Streite über diese Frage Meissner[3] hervor, dass die Drüse ein wirksames Infus nur dann gebe, wenn sie einem in voller Verdauung begriffenen Thiere entnommen sei. Bald darauf bezeichnete Corvisart als diejenige Stunde, um welche das Pankreas das meiste Albuminatferment enthalte, die fünfte bis achte der Verdauung.[4] Aehnliche Angaben macht Schiff[5]. Das Pankreas entleere sich nach jeder vollständigen Verdauung, bis vom Magen aus wieder eine genügende Quantität verwendbarer Verdauungsproducte in die Blutmasse aufgenommen sei (Ladung der Drüse). Aber schon Kühne[6] äusserte gegen diese so bestimmt gehaltenen Angaben Bedenken. Mit Sicherheit könne man allerdings auf eine wirksame Drüse nur rechnen, wenn man den betreffenden Hund am Abende vor der Entnahme des Organes und dann zum zweiten Male 6 Stunden vorher gefüttert habe. Aber andrerseits fand Kühne selbst nach sechstägigem

1 Purkinje & Pappenheim, Froriep's Notizen. I. 1836.
2 L. Corvisart, Sur une fonction peu connue du pancréas. Paris 1857—58.
3 G. Meissner, Ztschr. f. rat. Med. (3) VII. S. 17 u. fg. 1859.
4 L. Corvisart, Moleschott's Untersuchungen. VII. S. 89. 1859.
5 M. Schiff, Schmidt's Jahrbücher. CV. S. 269. 1860.
6 W. Kühne, Arch. f. pathol. Anat. XXXIX. S. 161. 1867.

Hungern eine vortrefflich wirksame Drüse. Unwirksame Organe, welche sich durch grosse Transparenz auszeichnen, traf KÜHNE zufällig bei sehr schlecht ernährten oder durch Vivisection heruntergekommenen Hunden. Wie man aber eine Drüse mit Sicherheit unwirksam machen könne, darüber gewann KÜHNE keine bestimmten Erfahrungen.

Wie nun die früheren Beobachter dazu gekommen sind, dem Pankreas hungernder Thiere jede Wirksamkeit abzusprechen und die „Ladung“ der Drüse in den ersten Verdauungsstunden vor sich gehen zu lassen, — darüber sichere Auskunft zu geben bin ich nicht im Stande. Die Ursache kann nur in der Methode der Trypsin-Gewinnung liegen: man bereitete wässrige Infuse, oft mit verhältnissmässig sehr geringen Wassermengen. Ob in das Wasser Zymogen als solches übergeht, ob es sich in wirksames Pankreatin umsetzt, mit welcher Geschwindigkeit der Lösungs- und Umsetzungsprocess vor sich gehen, das Alles hängt von einer Reihe von Bedingungen ab, welche wir vorläufig mit Sicherheit nicht in der Hand haben. Ich habe bei Infusionsversuchen von Hundedrüsen jedenfalls so viel gesehen, dass aus verschiedenen Drüsen freies Ferment mit sehr verschiedener Geschwindigkeit in Lösung geht, dass ein stark wirksames Infus bei fortgesetzter Digestion wieder schwach wirksam werden kann, dass ferner ein Drüseninfus während der ganzen Dauer der Infusion frei von Trypsin sein, dagegen viel Zymogen enthalten kann. Diese Veränderlichkeit der wässrigen Infuse erklärt sich, wenn man bedenkt, dass ihr Trypsingehalt von dem Zymogengehalt des Organes, der Schnelligkeit der Umsetzung letzterer Substanz in Trypsin abhängt, dass aber der letztere Process beschleunigt wird theils durch Säuren, die sich in den Infusen in variabler Menge aus den Fetten der Drüsensubstanz abscheiden können, theils durch den Zutritt von Sauerstoff, dagegen verzögert oder selbst gehemmt wird durch Salze, — lauter Einflüsse, die in Rechnung zu ziehen und zu reguliren schwer möglich sein dürfte. Von diesen schwankenden Bedingungen ist der von mir eingeschlagene Untersuchungsweg frei; seine Ergebnisse verdienen um so mehr Vertrauen, als sie vollständig ihre Deutung in den später zu besprechenden histologischen Veränderungen der Drüse während der Verdauung finden.

III. Das diastatische und das Fettferment.

Beide Fermente sind nach Beobachtungen von GRÜTZNER[1] während der Verdauung in der Drüse ganz ähnlichen Schwankungen unterworfen, wie das Albuminatferment. Für beide fand GRÜTZNER den geringsten Gehalt um die 6. Verdauungsstunde. Der grösste Gehalt an diastatischem Ferment fiel in die 14. Stunde nach der Mahlzeit; von da an nahm er sehr langsam ab, blieb aber doch weit höher als in den ersten Verdauungsstunden. Der Gehalt an Fettferment stieg von der 6. bis zur 40. Verdauungsstunde langsam an.

1 P. GRÜTZNER, Arch. f. d. ges. Physiol. XII. S. 285 u. fg. 1876.

Alle drei Fermente also erreichen um die 6. Stunde oder etwas später ihr Minimum, steigen dann gemeinschaftlich bis zur 14.—16. Stunde an. Von da ab treten nur geringe Aenderungen ein, und zwar beim diastatischen Fermente in negativem, beim Fettfermente noch in positivem Sinne, während beim Albuminatfermente der Gehalt längere Zeit merklich constant bleibt. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die geringen Abweichungen der Fermente unter einander in den letzten Stunden während und in den ersten Stunden nach der Verdauung nur scheinbare sind und auf der verschiedenen Schärfe der Untersuchungsmethoden beruhen.

Um den Gehalt der Glycerinextracte verschiedener Drüsen an diastatischem Ferment zu vergleichen, brachte GRÜTZNER gleiche Volumina von 3—4 procentigem Stärkekleister, welcher durch Filtrirpapier ohne Weiteres nicht hindurchgeht, auf gleich grosse Filtra und setzte zu jeder Portion 0,2—0,3 Ccm. des Glycerinextractes. Durch die Einwirkung des Fermentes wird die Stärke verflüssigt und filtrirt ab, um so schneller, je mehr Ferment vorhanden ist. Die in gleichen Zeiten filtrirenden Mengen geben einen Schätzungsmaassstab für den Fermentgehalt der verschiedenen Extracte.

Behufs Gewinnung des Fettfermentes aus der Drüse ist die Extraction mit schwach alkalisch gemachtem Glycerin (9 Th. Glycerin, 1 Th. einprocentige Sodalösung) vorzunehmen, da die gewöhnlichen Glycerin-Extracte leicht nach einigen Tagen sauer werden und damit das Fettferment schwindet. Zur Prüfung der Extracte wird neutrale Lakmus-Lösung in Probirgläschen von etwa 1 Cm. Durchmesser bei solcher Verdünnung vor einem Schirme weissen Papiers aufgestellt, dass die Flüssigkeit einen in allen Gläschen gleichen veilchenblauen Ton annimmt. Darauf werden gleiche Mengen der verschiedenen Glycerin-Extracte und einige Tropfen neutraler Mandel-Emulsion (Ol. amygdal. 10,0, Gummi arab. 5,0, Aqua dest. 35,0) hinzugethan. Die Schnelligkeit und der Grad der Röthung der Gemische geben Aufschluss über ihren verschiedenen Gehalt an Fettferment.

VIERTES CAPITEL.

Die einzelnen Absonderungsbedingungen.

I. Der Absonderungsdruck.

Nach Messungen von A. HENRY und P. WOLLHEIM[1] beträgt bei Kaninchen der höchste Druckwerth, welcher in einem in den Pankreasgang gesetzten Manometer erreicht wird, 219—225 Mm. Wasser-

1 A. HENRY & WOLLHEIM, Arch. f. d. ges. Physiol. XIV. S. 465.

höhe (= 16,8 – 17,3 Mm. Quecksilber), eine Ziffer, welche dem Ausflussdrucke der Galle sehr nahe steht. Die Absonderung dauert bei diesem Druckwerthe fort; es wird aber in der Zeiteinheit ebensoviel Flüssigkeit in den ableitenden Gängen nach Aussen filtrirt, als in den secernirenden Schläuchen abgesondert. Die Filtration lässt sich an dem Oedem der Drüsenläppchen leicht erkennen. Jene Druckgrösse giebt, wie bei allen Drüsen, so auch hier, nur eine untere Grenze für die bei der Secretion wirksamen Triebkräfte, welche der thatsächliche Werth der letzteren vielleicht bei Weitem übertrifft.

Bei der Geringfügigkeit der Filtrationswiderstände in den Gängen, welche die obigen Zahlen nachweisen, ist es wohl zweifellos, dass Katarrhe des Dünndarms, welche zu einer Gelbsucht erzeugenden Abflusshemmung der Galle aus dem Dct. choledochus führen, auch den Abfluss des Pankreassecretes nach dem Darme hindern und Resorption desselben veranlassen werden. Unter diesen Umständen schien es interessant, die



Fig. 48. Veränderungen des Pankreas nach Unterbindung des Ausführungsganges.

Folgen des Verschlusses des Pankreasganges kennen zu lernen. Nach Beobachtungen von J. Pawlow[1] treten bei derartig operirten Kaninchen merkliche Ernährungsstörungen nicht auf; wenigstens zeigt das Körpergewicht Wochen hindurch keine Abnahme. Die Absonderung dauert stetig fort, denn wenn selbst 30 Tage nach der Unterbindung eine Fistel des

1 J. Pawlow, Arch. f. d. ges. Physiol. XVI. S. 124. 1878.

Ganges angelegt wurde, liess sich noch Secret erhalten, welches ausnahmslos diastatisches wie Albuminatferment enthält. Die Drüse selbst zeigt auffällige histologische Veränderungen. Während die Zellen der Schläuche sich verkleinern, tritt eine interstitielle Bindegewebswucherung ein, an den stark erweiterten Gängen beginnend und sich zwischen die Schläuche erstreckend, welche allmählich kolossale Dimensionen annimmt und einen Theil des secernirenden Parenchyms zur Verödung bringt. Die Zellen der übrig gebliebenen Schläuche bieten, wenn das auf die Unterbindung zunächst folgende entzündliche Stadium vorüber ist, das Aussehen normaler Zellen bei anhaltender Absonderung, d. h. sie zeigen eine verkleinerte körnige Innenzone. Wenn bei diesen Versuchen zweifellos Resorption pankreatischen Saftes in ausgiebigstem Maasse stattfindet, so fragt sich, auf welche Weise das zur Aufsaugung gelangte Albuminatferment für den Organismus unschädlich gemacht wird, da subcutane Injection von Pankreassaft Zerstörung der Gewebe in kolossalstem Maasse herbeiführt. Ich kann nur im Hinblick auf die oben mitgetheilten Beobachtungen PODOLINSKI's vermuthen, dass das verderbliche Trypsin nach der Resorption durch Sauerstoffentziehung in das unschuldige Zymogen verwandelt wird.

Die letztere Vermuthung ist seither durch Versuche von LANGENDORFF[1] an Tauben bestätigt worden. Bei diesen Thieren leidet nach Unterbindung der Pankreasgänge die Ernährung im höchsten Maasse. Trotz erheblich gesteigerter Fresslust nimmt das Körpergewicht stetig ab, weil Amylaceen so gut wie gar nicht mehr verdaut werden, und die Thiere sterben schliesslich an Inanition. Die Drüse zeigt ähnliche interstitielle Bindegewebswucherung und Atrophie des Parenchyms, wie bei Kaninchen, nur noch hochgradiger entwickelt. In dem Blute fand LANGENDORFF niemals Trypsin, wohl aber Zymogen, welches im Blute gesunder Tauben nicht vorkommt, daneben reichlich diastatisches Ferment.

II. Einfluss des Nervensystems auf die Absonderungsgeschwindigkeit.

Dass die Absonderung des Pankreassaftes unter dem Einflusse des Nervensystems steht, beweist in zweifelloser Weise der sofortige Eintritt der Secretion bei Aufnahme von Speisen in den Magen, ein offenbar reflectorischer Vorgang.

Im Einzelnen stösst die Untersuchung des Nerveneinflusses auf sehr grosse Schwierigkeiten. Eine der hauptsächlichsten liegt in der allen Beobachtern nur zu bekannten Thatsache, dass das Pankreas in seiner Thätigkeit sehr häufig durch unberechenbare Einflüsse gestört wird. Solche Störungen sind theils localer Art, auf die Drüse unmittelbar einwirkend, welche in der ersten Zeit nach der Fisteloperation ihren Dienst sehr oft versagt, theils allgemeiner Natur. Denn auch bei permanenten Fisteln, bei welchen die Absonderung in vollem Gange ist, erfährt dieselbe bei Versuchen über den Einfluss dieses oder jenes Nerven durch die vorbe-

1 O. LANGENDORFF, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1879. S. 23. 29.

reitenden Operationen (Curarisirung, künstliche Athmung u. s. f.) sehr oft dauernde Unterbrechung.

Unter diesen Umständen haftet allen Beobachtungen eine gewisse Unsicherheit an, welche nur durch grosse Vervielfältigung der Versuche zu beseitigen ist. Zu den als zweifellos anzusehenden Thatsachen gehören folgende:

1. Auch nach Durchschneidung der zu der Drüse tretenden Nerven besteht die Absonderung fort, und zwar, wie es scheint, in gesteigertem Maasse (Bernstein[1]).

Freilich wurden bei den Versuchen B.'s nicht sämmtliche, sondern nur die die Hauptarterien begleitenden Nerven durchschnitten.

2. Die Absonderung kann durch electrische Reizung des verlängerten Markes hervorgerufen, oder, wenn sie bereits besteht, beschleunigt werden.[2]

Diese Beobachtung gelingt nicht ausnahmslos, aber doch in einer so grossen Zahl von Fällen, dass sich an dem Einflusse des verlängerten Markes nicht zweifeln lässt. Im Besonderen bietet der Erfolg der Reizung der Med. oblongata mancherlei Eigenthümliches. Die Grösse des Effectes der einzelnen Reizung nimmt in der Regel mit der Zahl der Reizungen eine Zeit lang zu, so dass die Empfänglichkeit der Drüse für die Erregung wenigstens eine Zeit lang gesteigert zu werden scheint. Während einer einzelnen durch mehrere Minuten fortgesetzten Reizung tritt in der Mehrzahl der Fälle während der ersten Reizminute Beschleunigung der Absonderung ein, die aber bald aufhört, um einer Verlangsamung oder selbst völligem Stillstande Platz zu machen. Nach Schluss der Reizung, oft erst in der zweiten bis dritten Minute, macht sich die hauptsächliche Beschleunigung geltend, also erst als Nachwirkung der Reizung. Doch gilt dieser Ablauf der Reizung nur für die Mehrzahl der Fälle, aber nicht ausnahmslos. Namentlich in spätern Perioden des Versuches, wenn bereits eine Anzahl von Reizungen voraufgegangen ist, tritt nicht selten die wesentliche Beschleunigung schon während der Reizdauer auf, ja sogar mitunter schon von der ersten Reizminute ab. — Der Grund für den Wechsel zwischen anfänglicher Beschleunigung, späterer Verlangsamung und nochmaliger nachträglicher Beschleunigung ist schwer angebbar. Für die Verlangsamung liegt die Ursache vielleicht nur in mechanischen Abflusshindernissen. Wahrscheinlicher ist es mir, dass sie auf einer durch Gefässcontraction bedingten Anämie der Drüse beruht, denn ich habe bei gewissen Versuchen beobachtet, dass bei rhythmischer Zusammenziehung der Abdominalgefässe eine jede Verengerung derselben mit Verlangsamung der Absonderung einherging. Bei der Reizung des verlängerten Markes scheinen mithin zwei Momente zusammenzutreffen: erstens in Folge der Erregung secretorischer Nerven gewisse Veränderungen in den Drüsenzellen, welche Bedingungen für den Eintritt der Absonderung setzen, zwei-

1 Bernstein, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1869. S. 112.
2 L. Landau, Zur Physiologie der Bauchspeichel-Absonderung. Berlin 1863. — R. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. 1875. S. 606.

tens eine Einwirkung auf die Gefässe, welche es verhindert, dass die Absonderung während der Dauer des Bestehens der Gefässcontraction wirklich zu Stande kommt. Erst wenn die Gefässcontraction vorüber, kommen die in den Drüsenzellen gesetzten Veränderungen thatsächlich zur Geltung. Für die nachträgliche Absonderung kommt aber vielleicht auch mit in Betracht, dass jede starke und anhaltende Reizung des verlängerten Markes von Nachwirkungen gefolgt ist, die sich z. B. an den Skelettmuskeln in klonischen Zuckungen kundgeben. Jedenfalls tragen diese nachträglichen Reizwirkungen nicht die alleinige Schuld an der nachträglichen Absonderung der Beschleunigung, denn die letztere kommt auch bei Reizung des Halsmarkes zu Stande, welche von Nachzuckungen nichts gefolgt ist.

3. Trotzdem darf das verlängerte Mark nicht als Secretionscentrum in dem Sinne angesehen werden, dass ohne seine Mitwirkung die Absonderung aufhörte. Denn nach Trennung des Halsmarkes vom verlängerten Marke kann die Secretion, obschon mit verminderter Energie, fortbestehen.

4. Die zur Drüse tretenden peripherischen Nerven anlangend, so hat ein directer Einfluss derselben auf die Secretion in der Weise, wie ihn die Speichelnerven auf die Speichelabsonderung besitzen, nicht nachgewiesen werden können. Da sowohl Trennung des Halsmarkes wie Trennung der Drüsennerven die absondernde Thätigkeit des Organs fortbestehen lässt, müssen in diesem alle Bedingungen für die Secretion gegeben sein, wie in dem Herzen für den Herzschlag. Wie es aber für das Herz Beschleunigungsnerven giebt, so nach dem Voraufgehenden offenbar auch für das Pankreas.

5. Vielleicht ist eine weitere Analogie zwischen der Innervation dieser Drüse und der des Herzens auch in der Existenz von Hemmungsnerven gegeben. Denn bereits Cl. Bernard, später Weinmann[1] und ganz besonders Bernstein[2] heben hervor, dass beim Erbrechen die Absonderung sich verzögere. Eine ähnliche Hemmung brachte Bernstein durch Reizung des centralen Vagusendes zu Stande, so lange die Pankreasnerven undurchschnitten waren, und Afanasiew und Pawlow[3] durch Reizung anderweitiger sensibler Nerven, z. B. der Haut. Ich möchte vermuthen, dass die Hemmung in diesen Fällen nicht sowohl directer als indirecter Natur ist, nämlich auf hochgradiger reflectorischer Gefässverengerung beruht, wobei freilich im höchsten Grade auffallend bleibt, dass nach den letzteren Beobachtern eine einfache sensible Reizung, z. B. die Durchschneidung

---

1 Weinmann, Ztschr. f. rat. Med. N. F. III. S. 253. 1853.
2 Bernstein, Ber. d. säch. Ges. d. Wiss. 1869. S. 106.
3 J. Pawlow, Arch. f. d. ges. Phys. XVI. S. 173 u. fg. 1878.

des Ischiadicus, die Absonderung selbst auf die Dauer eines Tages hemmen soll.

5. Endlich sei hier noch erwähnt, dass nach Pawlow Atropin die Pankreasabsonderung hemmt, aber nur bei Hunden, nicht bei Kaninchen, obschon es bei den letzteren die Speichelabsonderung aufhebt, — sowie dass nach meinen Erfahrungen durch Pilocarpin sich bei Hunden langsame Absonderung concentrirten Secretes aus frisch angelegten Fisteln erzielen lässt, wenn man hinreichend grosse Dosen in das Blut einspritzt.

Curara soll nach Bernstein die Absonderung meist beschleunigen, doch haben weder ich noch Langendorff (bei Tauben) Aehnliches beobachtet; wir sahen dieselbe nach der Curarisirung meist sinken. — Pilocarpin ist bei Tauben wirkungslos, Atropin setzt bei denselben Thieren die Secretionsgeschwindigkeit herab.[1]

III. Einfluss des Nervensystems auf die Zusammensetzung des Secretes.

Es ist früherhin gezeigt worden, dass während des Ablaufes einer Verdauungsperiode der Gehalt des Secretes an festen Bestandtheilen bestimmten Schwankungen unterliegt, die einen ungefähr umgekehrten Gang nehmen, wie die Schwankungen der Absonderungsgeschwindigkeit. Denn im Allgemeinen geht der Procentgehalt herunter, während die Absonderungsgeschwindigkeit steigt, und umgekehrt.

Allein schon Bernstein[2] hat mit Recht bemerkt, dass dieses Verhalten kein absolut constantes ist: es kommen nicht selten Ausnahmen vor, welche zu dem Schlusse nöthigen, dass der Procentgehalt noch von andern Umständen als von der Absonderungsgeschwindigkeit beeinflusst wird.

Wem nur die Erfahrung vorliegt, dass bei steigender Absonderungsgeschwindigkeit während der Verdauung der Procentgehalt in der Regel sinkt und umgekehrt, der wird der nahe naheliegenden Annahme zuneigen, dass bei der Verstärkung der Absonderung auf reflectorischem Wege Nichts stattfinde, als eine Beschleunigung der Wasserabgabe, und dass der Vorgang der Absonderung, so weit er vom Nerveneinflusse abhängt, nur in Herbeiführung von Flüssigkeits-Transsudation bestehe. Bei langsamer Transsudation belade die Flüssigkeit sich reichlich, bei schneller spärlich mit festen Secretbestandtheilen, — damit scheint sich Alles zu erklären.

1 Langendorff, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1879. S. 7 u. fg.
2 Bernstein, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1869. S. 130.

Aber diese scheinbar einfachste Auffassung ist für mancherlei anderweitige Erfahrungen unzureichend.

Legt man bei nüchternen Hunden, bei welchen die Drüsenzellen sehr reich an Absonderungsmaterial sind, eine Fistel an, so kommt nach übereinstimmendem Zeugnisse vieler Beobachter mitunter sehr langsame Absonderung sehr gehaltsarmen Secretes zu Stande. Es müssen also gewisse Bedingungen für die Lösung der in den Drüsenzellen vorhandenen Substanzen fehlen, die zu andern Zeiten vorhanden sind. Wird z. B. bei einem nüchternen Hunde die Absonderung durch Pilocarpin hervorgerufen, so fällt der Procentgehalt immer sehr hoch aus.

Ebensowenig reimt sich mit jener Auffassung die Beobachtung, dass unter gewissen Verhältnissen mit steigender Secretionsgeschwindigkeit der Gehalt des Secretes an festen Theilen nicht sinkt, sondern steigt. Wenn bei Fistelhunden langsame Absonderung stattfindet und man während derselben den Thieren zu fressen giebt, so nimmt die Absonderungsgeschwindigkeit und mit ihr der Procentgehalt zu, so lange jene nicht über gewisse Grenzen hinausgeht.[1]

So betrug z. B. bei einem Fistelhunde am 2. Tage nach der Operation

	die Absonderungsgeschwindigkeit pro Min.	der Procentgehalt
Vor der Fütterung	0,026 Grm.	1,7 %
Unmittelbar nach Milchfütterung	0,079 „	3,06 %
Gleich darauf	0,152 „	2,54 %
2 St. 25 Min. später	0,032 „	3,23 %
am dritten Tage		
Vor der Fütterung	0,095 „	1,99 %
Gleich darauf	0,124 „	2,83 %
Gleich darauf	0,348 „	1,44 %

Es muss hiernach bei der Anregung der Absonderung durch Speiseaufnahme mehr geschehen, als eine blosse Beschleunigung der Wasserabsonderung; die Steigerung des Procentgehaltes bei steigender Secretionsgeschwindigkeit lässt sich nicht anders erklären als durch die Annahme einer directen Einwirkung des Nervensystems auf die Ausscheidung der festen Bestandtheile, — ein Vorgang, der bei den Speicheldrüsen wohl ausser Zweifel gestellt ist.

Noch directer wird dieselbe Thatsache durch Versuche erwiesen, in denen bei Reizung des verlängerten Markes mit der Absonderungsgeschwindigkeit zugleich der Procentgehalt in die Höhe ging.

---

1 R. HEIDENHAIN, Arch. f. d. ges. Physiol. 1875. S. 622. — AFANASIEW & PAWLOW, Ebenda. XVI. S. 176. 1878.

Er stieg z. B. in einer Reihe von Fällen

von	2,46 % (vor der R.)	auf	6,01 %	(nach derselben)
„	2,39 % „	„	4,31 %	„
„	1,69 und 2,13 %	„	3,34 %	„
„	3,71 %	„	4,88 %	„

Nach Analogie der an den Speicheldrüsen gemachten Erfahrungen werden wohl auch für das Pankreas zwei Reihen von Drüsennerven seine Thätigkeit vermitteln: eigentlich secretorische, welche die Wasserabsonderung beherrschen, und trophische, welche den Stoffumsatz in den Zellen beeinflussend, den Uebergang der festen (organischen) Bestandtheile in das Secret vermitteln.

FÜNFTES CAPITEL.

Innere Vorgänge in der Drüse während der Absonderung.

I. Die Circulation.

Wie in vielen Drüsen, so tritt auch in dem Pankreas während seiner Thätigkeit eine Aenderung des Blutlaufes ein. Schon Cl. Bernard bemerkte mit Recht, dass während der Verdauungspausen die Drüse blass und blutleer, während der Verdauung dagegen durch vermehrten Blutgehalt geröthet sei. Kühne und Lea[1] konnten an dem Pankreas lebender Kaninchen diese Circulationsbeschleunigung unter dem Mikroskope genauer studiren: an den in Absonderung begriffenen Läppchen führten die Venen hellrothes, an den ruhenden dunkles Blut. Die Capillaren der letzteren waren so enge, dass ein einzelnes rothes Blutkörperchen den Querschnitt vollständig ausfüllte, die Capillaren der ersteren erweiterten sich allmählich so hochgradig, dass auf demselben Querschnitte mehrere Blutkörperchen Platz hatten. An den Capillaren wie an den Venen wurde der Puls sichtbar.

Offenbar handelt es sich hier, wie bei den ähnlichen Erscheinungen an den Speicheldrüsen, um die Einwirkung gefässerweiternder Nerven, deren Bahnen jedoch für das Pankreas noch ebenso

---

1 Kühne & Lea, Verh. d. naturhist.-med. Ver. zu Heidelberg. N. F. I. (5) Leider fehlen noch ausführlichere Mittheilungen über jene interessanten Beobachtungen.

unbekannt sind, wie für alle übrigen Unterleibsorgane. Versuche mannigfachster Art mit directer und reflectorischer, tetanischer und rhythmischer Reizung haben mich nicht zur Auffindung derselben geführt.

II. Morphologische Aenderungen der Drüsenzellen während der Absonderung.

1. Beobachtungen an mikroskopischen Präparaten des Pankreas.

Eine Reihe systematischer Fütterungsversuche an Hunden hat für die Zellen des Pankreas während des Ablaufes der nach reichlicher Mahlzeit 16—20 Stunden währenden Verdauung folgende Umwandlungen an den secretorischen Zellen erkennen lassen.

Erstes Verdauungsstadium, bis zur 6.—10. Stunde sich erstreckend. Die körnige Innenzone der Zellen, welche an mit Carmin oder Hämatoxylin tingirten Alkoholpräparaten ruhender Drüsen ungefärbt bleibt, zeigt während der ersten Verdauungsstunden stärkere und dichtere Trübung und wird gleichzeitig empfänglich für den Farbstoff, für Hämatoxylin in stärkerem Maasse als für Carmin. Allmählich verkleinert sich jene Zone, welche in dem ruhenden Pankreas sich über den grössern Theil der Zellen erstreckt, bis sie in vielen Zellen nur die dem Lumen des Schlauches zugewandte Innenspitze einnimmt oder selbst ganz schwindet, während die homogene gefärbte Aussenzone an Breite gewinnt und hier und da, wo die Körnerzone vollständig fehlt, den ganzen Umfang der Zellen einnimmt. Das Wachsthum der Aussenzone hält aber nicht gleichen Schritt mit dem Schwunde der Innenzone, sodass die Zellen und mit ihnen die ganzen Schläuche im Durchschnitte verkleinert erscheinen.



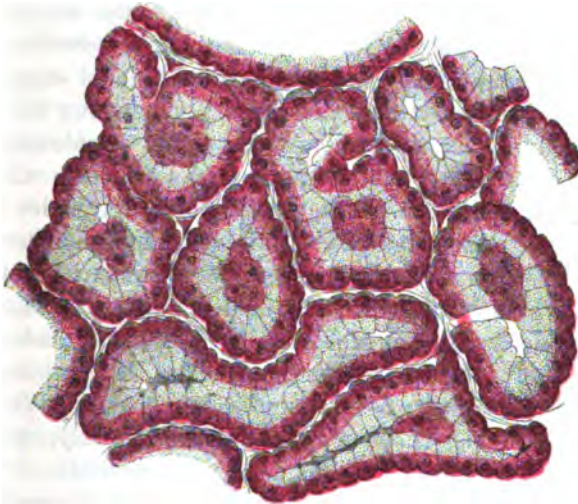
Fig. 49. Pankreas des Hundes. Erstes Verdauungsstadium.

Die Zellkerne, in der unbeschäftigten Drüse oft eckig verzogen, erscheinen in der thätigen meist scharf kreisrund und mit auffallend deutlichen Kernkörperchen versehen.

Niemals befinden sich alle Drüsenschläuche in genau gleichem Zustande, vielmehr sind die einzelnen in den der Thätigkeit entsprechenden Veränderungen bald mehr, bald weniger weit vorgeschritten.

Bei Kaninchen, deren Magen sich niemals entleert, kann man auch auf den unthätigen Zustand der Drüsenzellen niemals mit Sicherheit rechnen; aber ich habe Hunger-, wie Verdauungsbilder oft genug getroffen. Bei den ersteren nehmen die Körnchen den grössten Theil der Zellen, bei den letzteren nur den Innensaum ein.

Das erste Verdauungsstadium also charakterisirt sich durch Verbrauch der körnigen Innenzone und Wachsthum der Aussenzone.



50.

Fig. 50. Pankreas des Hundes. Zweites Verdauungsstadium.

Zweites Verdauungsstadium, 10.—20. Stunde nach der Nahrungsaufnahme. Die früher verkleinerten Schläuche haben an Volumen wieder erheblich gewonnen, Dank einer bedeutenden Vergrösserung der Secretionszellen. Ihre vorher stark reducirte Innenzone erstreckt sich jetzt fast über die ganze Zelle, während die homogene Aussenzone nur einen schmalen Saum bildet, meist noch weniger breit als im Hungerzustande. Die Kerne sind oft nicht mehr rund und glattrandig, sondern platt und zackig.

Füttert man einen Hund zweimal in einem Zwischenraume von 12 Stunden und tödtet ihn dann 6 Stunden nach der letzten Mahlzeit, so findet man den grössern Theil der Drüse in dem dem ersten Verdauungsstadium entsprechenden Zustande, zerstreute Flecke aber, welche sich schon makroskopisch durch ihre weisse Farbe vor dem übrigens röthlichen Parenchym auszeichnen, bezeichnen Stellen, an denen das Verhalten der Zellen der zweiten Verdauungsperiode entspricht.

Während der letzteren also hat sich die körnige Innenzone auf Kosten der homogenen Aussenzone regenerirt, indem die Substanz der letzteren sich von Innen nach Aussen fortschreitend in körniges Material umsetzt, bis sie zuletzt auf einen kleinen Rest reducirt ist.

Nach längerem Hungern nimmt das Gesammtvolumen der Zellen wieder in mässigem Grade ab, wobei die Aussenzone sich wieder etwas vergrössert, so dass sich das Hungerbild der Drüse wieder herstellt.

An den Zellen findet nach Ausweis ihrer verschiednen auf einander folgenden Zustände ein fortwährender Wandel statt: Stoffverbrauch innen, Stoffansatz aussen. Innen Umwandlung der Körnchen in Secretbestandtheile, aussen Verwendung des Ernährungsmaterials zur Bildung homogener Substanz, die sich ihrerseits wiederum in körniges Material umsetzt. Das Gesammtbild der Zelle hängt von der relativen Geschwindigkeit ab, mit welcher sich diese Processe vollziehen. Die erste Verdauungsperiode charakterisirt sich durch schnellen Verbrauch innen und schnellen Ansatz aussen. In der zweiten Periode vollziehen sich die lebhaftesten Veränderungen an der Grenze der Innen- und Aussenzone, indem die Substanz der letzteren sich in die Substanz der ersteren umwandelt. Während des Hungerzustandes sind Verbrauch und Ansatz minimal, wie die nur leichten Veränderungen der Zellen evident nachweisen.

Wie in den Eiweiss-, den Schleim- und den Magendrüsen, so wird in dem Pankreas zu gewissen Zeiten Secretionsmaterial zum Zwecke des Verbrauches während der Thätigkeit angehäuft. Die Bauchspeicheldrüse verhält sich aber insofern verschieden von den erstgenannten Drüsen, als die Regeneration des verbrauchten Materials bereits zu einer Zeit geschieht, wo die Drüse ihre Thätigkeit noch nicht ganz eingestellt hat. Ein zweiter Unterschied liegt darin, dass in den ersteren Drüsen das Secretionsmaterial aus dem feinkörnigen Protoplasma der Zelle sich bildet, in dem Pankreas aus der Substanz ihrer homogenen Aussenzone sich entwickelt, wobei die in derselben vorkommenden fadenartigen Bildungen vielleicht die Rolle des Protoplasmas übernehmen.

2. *Beobachtungen am lebenden Pankreas.*[1]

Kühne und Lea ist es gelungen, das zwischen den Mesenterialplatten in dünner Schicht ausgebreitete Pankreas des Kaninchens der Beobachtung bei starker mikroskopischer Vergrösserung zugänglich zu machen, so dass die secretorischen Veränderungen der Zellen unmittelbar verfolgt werden konnten.

An den Zellen tritt, wenn die Secretion beginnt, eine Formveränderung auf, die sich in einer auffälligen Gestaltsveränderung der Schläuche ausdrückt. Während letztere im unthätigen Zustande nach Aussen hin glattrandig erscheinen, werden an ihnen während der Thätigkeit convexe Hervorwölbungen, den einzelnen angelagerten Zellen entsprechend, sichtbar. Während ferner die ruhenden Zellen ein optisches Continuum innerhalb des Schlauches bilden, zeichnen sich die thätigen gegeneinander durch scharfe, meist doppelte Grenzlinien ab. Ebenso prägte sich während der Thätigkeit in der Aussenzone die von der Basis nach Innen ziehende Streifung deutlicher aus. Die Körnchen der Innenzone rücken in den Zellen allmählich von der Gegend des Kernes nach dem Lumen hin, werden kleiner, matter und verschwinden endlich vollständig, — ganz in Uebereinstimmung mit meinen Beobachtungen an erhärteten Drüsen.

Wenn Kühne und Lea von dem Ausführungsgange aus defibrinirtes Blut in die Drüse eintrieben, gelangten namentlich leicht in den thätigen Schläuchen Blutkörperchen zwischen die Seitenflächen der Zellen, selbst zwischen ihre Basalfläche und die Membrana propria. An diesen Stellen konnten sie einen ganzen Tag über unverändert liegen bleiben, während die in dem Lumen der Schläuche befindlichen Körperchen in kurzer Zeit gelöst wurden. Daraus ergiebt sich, dass die Absonderung wirksamen Secretes nicht an allen Flächen der Zellen, sondern nur an der dem Lumen zugewandten körnigen Innenzone stattfindet.

---

1 Kühne & Lea, Verh. d. naturhist.-med. Ver. z. Heidelberg. I.

SECHSTES CAPITEL.

Schlüsse aus den bisherigen Beobachtungen und fernere Aufgaben.

I. Functionelle Bedeutung der morphologischen Wandlungen der Drüsenzellen.

Die neueren Erfahrungen über die Absonderung des Pankreas haben das Dunkel, welches bisher über diesem Gegenstande ruhte, zwar in Etwas gelichtet, aber keineswegs vollständig geklärt. Der Gewinn beruht nicht bloss auf der sicheren Erkenntniss gewisser Absonderungsbedingungen, sondern auch auf der Möglichkeit bestimmter Fragestellungen für die zukünftige Forschung.

Die Körnchen der Innenzone sind unzweifelhaft das Material für die Bildung der Drüsenfermente. Denn der Gehalt der Drüse an Zymogen des Trypsin, an diastatischem und an Fettferment geht durchaus parallel der Ausbildung der Körnerzone, mit dem Umfange derselben steigend und sinkend. Im Hungerzustande nimmt die Körnerzone den grössern Theil der Zellen ein; die Drüse ist reich an allen Fermentsubstanzen. Bis zur 6.—10. Verdauungsstunde nimmt entsprechend dem Schwinden der körnigen Massen der Fermentgehalt ab, um von da an Hand in Hand mit der Regeneration der Körnerzone bis zur 16.—20. Stunde wieder anzusteigen. Um die Zeit der Vollendung der Magenverdauung und bald nachher scheinen geringe Unterschiede in dem Verhalten der drei Fermentsubstanzen sich geltend zu machen, die aber vielleicht nur scheinbar sind, weil die Bestimmungsmethode kleine Gehaltsdifferenzen für die drei Fermente nicht mit gleicher Schärfe erkennen lassen.

Wir sind also bei dem Pankreas in der glücklichen Lage, den für die Bildung der specifischen Secretbestandtheile bestimmten Theil des Zellkörpers mit Sicherheit bezeichnen zu können.

Diese Erkenntniss ermöglicht auch eine Erklärung dafür, dass eine Drüse, welche nach Anlegung einer permanenten Fistel in den Zustand continuirlicher überreichlicher Absonderung gerathen ist, ein äusserst fermentarmes oder selbst fermentfreies Secret liefert wie auch sie selbst nach Ausweis ihres Glycerinextractes der Fermentsubstanzen entbehrt. Ihre Zellen zeigen die körnige Innenzone im besten Falle nur in Spuren, den meisten fehlt sie ganz, weil die un-

unterbrochene starke Absonderung die Regeneration derselben und damit die Fermenterzeugung unmöglich macht. —

Die homogene Aussenzone muss als derjenige Theil der Zelle angesehn werden, welcher einerseits zunächst durch Substanzaufnahme aus der Lymphe ihr Wachsthum vermittelt, andrerseits das Material für die Bildung der Körnerzone hergiebt.

Sie ist es aber auch ohne Zweifel, von welcher die Flüssigkeitsabsonderung abhängt. Denn diese kann in einer Drüse sehr lebhaft sein, deren Zellen keine Spur der körnigen Innenzone mehr zeigen (z. B. bei durch permanente Fisteln veränderten Drüsen).

II. Bildung des Trypsin aus dem Zymogen.

Das normale pankreatische Secret enthält freies Trypsin und kein Zymogen. Denn wenn man dasselbe unmittelbar aus der Fistel in solchen Flüssigkeiten auffängt, welche die Umsetzung von Zymogen in Trypsin verhindern (Glycerin, Sodalösung von 1,2 %), erweist sich dasselbe in hohem Grade wirksam. Es muss also von vornherein Trypsin vorhanden sein. Wenn man dagegen das Secret in Wasser auffängt und in der Wärme digerirt, steigt seine Wirksamkeit keineswegs, was auf die Abwesenheit von Zymogen deutet.

Da nun unter gewöhnlichen Verhältnissen die Drüsensubstanz kein Trypsin, sondern nur Zymogen enthält, muss ersteres sich aus letzterem unmittelbar bei dem Secretionsacte bilden. Durch welche Mittel diese Umsetzung bewerkstelligt wird, darüber lässt sich Bestimmtes nicht aussagen.

Die secernirte Flüssigkeit ist immer reich an kohlensaurem Natron. Da nun aber Sodalösungen die Bildung von Trypsin aus Zymogen ungemein erschweren, darf man sich den Hergang bei der Absonderung ohne Zweifel nicht in der einfachen Weise vorstellen, dass eine an kohlensaurem Natron reiche Flüssigkeit als Vehikel aus der Lymphe in die Drüsenräume hinübergeschafft wird, um das Zymogen aus den Zellen auszulaugen und in Trypsin umzuwandeln. Die Kohlensäurebildung steht überhaupt in keinerlei Zusammenhang mit der Fermentbildung. Denn grade bei permanenten Fisteln mit pathologisch veränderter Absonderung, deren Secret fermentfrei ist, treten in dem letzteren die kohlensauren Salze in grösster Menge auf.

SCHIFF[1] war durch Beobachtungen an entmilzten Hunden zu der Ueberzeugung gelangt, dass die Milz einen Einfluss auf die Trypsinbildung be-

1. SCHIFF's erste Beobachtungen sind in mir unzugänglichen italienischen Zeit-

sitze. Nach Exstirpation derselben verliere der pankreatische Saft für immer die Fähigkeit der Eiweissverdauung. In dem Pankreas häufe sich zwar Zymogen an, aber dasselbe werde nicht mehr in Trypsin umgesetzt. Demnach müsse man annehmen, dass die Milz ein Ferment bereite, welches durch den Blutstrom der Bauchspeicheldrüse zugeführt werde und hier die Umsetzung von Zymogen (Propankreatin Sch.) in Trypsin (Pankreatopepsin Sch.) bedinge.

Das Auffallende dieser Angabe veranlasste mich zur Controlle der Schiff'schen Versuche.[1] Ich habe bei mehreren entmilzten Hunden einige Wochen nach der Operation sowohl aus temporären wie aus permanenten Fisteln pankreatischen Saft aufgefangen und ihn in vollständig normaler Weise Fibrin verdauen sehen. Den Grund dieses thatsächlichen Widerspruches aufzufinden bin ich nicht im Stande. Auch Ewald[2] ist nur zu Schiff widersprechendem Ergebniss gelangt.

Im Anschluss an Schiff hat Herzen[3] nach einer eigenthümlichen Methode den Einfluss der Milz auf die Trypsinbildung nachzuweisen versucht. Er bereitete folgende Infuse, um sie bezüglich ihrer Verdauungsfähigkeit für Faserstoff zu prüfen:

1. Von dem Pankreas eines hungernden Hundes. Das Infus war unwirksam.

2. Von demselben Pankreas, nachdem es mit der Milz desselben Thieres zusammengerieben war. Ebenfalls unwirksam.

3. Aus demselben Pankreas, nachdem es mit Milzgewebe eines verdauenden Hundes verrieben war. Stark wirksam.

4. Aus dem Pankreas und der Milz des hungernden Hundes, jedes Organ für sich infundirt. Ein Gemenge beider Infuse war wirkungslos.

5. Dagegen wirkte ein Gemenge der Infuse von dem Pankreas und von der Milz des verdauenden Hundes, aber schwächer als Nr. 3.

Herzen schliesst hieraus, dass die Milz eines verdauenden Hundes ein Ferment erzeuge, welches das in dem Pankreas des hungernden Thieres vorräthige Zymogen in Trypsin umsetze, und weiter aus dem Vergleiche von 3. und 5., dass der Zymogenvorrath des Pankreas während des Hungerzustandes grösser sei als während der Verdauung. Da ich die Schiff'sche Grundthatsache nicht bestätigt fand, habe ich eine Wiederholung der Herzen'schen Versuche unterlassen. Jedenfalls stehen seiner Methode, die Pankreasstücke erst 18 Stunden hindurch in der Wärme zu digeriren und dann das Infus 24 Stunden lang auf Eiweisswürfel einwirken zu lassen, erhebliche Bedenken entgegen.

Von den positiven Erfahrungen, welche wir bisher über die Umsetzung des Zymogen in Pankreatin besitzen, können für den nor-

schriften niedergelegt (L'imparziale. 1869). Ich beziehe mich hier auf seine Mittheilungen auf dem internationalen medicinischen Congresse zu Genf im Jahre 1877. Vgl. Presse médicale. XXIX. No. 48. 1877.

1 Ich muss Schiff vollständig beitreten, wenn er gegenüber weitverbreiteter Angabe behauptet, dass Exstirpation der Milz keineswegs Schwellung der Lymphdrüsen zur Folge habe. Nur in einem einzigen Falle war eine solche bemerklich, aber in diesem war trotz Anwendung Lister'scher Antisepsis chronische Peritonitis eingetreten.

2 Ewald, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1878. S. 537.

3 A. Herzen, Molesch. Unters. XII. S. 76. 1878.

malen Vorgang der Absonderung nur zwei in Betracht kommen. Da jener Process sehr schnell durch Einwirkung von Säuren bewirkt wird, wäre es denkbar, dass bei der Secretion unter dem Nerveneinflusse, wie in der Muskelfaser, so in der Drüsenzelle freie Säure behufs der Trypsinbildung entstände, welche in dem Secrete selbst durch Alkalien sofort getilgt würde. Da ferner bei Einwirkung von freiem Sauerstoff oder von Sauerstoffüberträgern aus dem Zymogen Trypsin entsteht, könnten bei der Absonderung oxydative Vorgänge eine Rolle spielen. Ob der eine oder der andere Vorgang wirklich Platz greift, müssen künftige Forschungen entscheiden.

III. Das Eingreifen des Nervensystems in den Absonderungsprocess.

Dass die Absonderung des Pankreas unter dem Einfluss des Nervensystems stehe, kann nach den in Cap. IV mitgetheilten Thatsachen nicht bezweifelt werden. Das Wie? dieser Einwirkung genauer zu definiren, ist eine Aufgabe der Zukunft. Als vorläufiger Anhalt dienen folgende Gesichtspuncte.

Da die Absonderung nach Trennung der Drüsennerven fortbesteht, müssen für das Zustandekommen derselben die intraglandulären Nerven mit ihren zahlreichen Ganglien verantwortlich gemacht werden.

Sie werden in ihrer Thätigkeit durch von aussen an die Drüse herantretende Nerven bestimmt: Beweis die Erregung reflectorischer Absonderung vom Magen aus, wie der Erfolg der Reizung des verlängerten Markes.

Ihre Thätigkeit kann aber auch durch Einwirkung andrer Nerven gehemmt werden (Reizung der sensibeln Nerven). Ob diese Hemmung eine directe ist (nach Analogie der Herzhemmung durch den nv. vagus) oder eine indirecte, durch gefässverengende Nerven herbeigeführt, bleibt vorläufig dahin gestellt; das Letztere scheint das Wahrscheinlichere.

Die secretionsbefördernden Nerven schliessen mit höchster Wahrscheinlichkeit —, was für die Speicheldrüsen mit Sicherheit gilt — secretorische und trophische Fasern in sich, d. h. solche, welche Flüssigkeits-Absonderung herbeiführen, und solche, welche chemische Umsetzungen in den Zellen behufs Bildung der specifischen Secretbestandtheile und Ueberführung derselben in das Secret veranlassen. Für diese Annahme spricht der Umstand, dass unter gewissen Bedingungen gleichzeitig mit der Absonderungsgeschwindigkeit auch

der Procentgehalt des Secretes an festen (organischen) Bestandtheilen steigt. Unter jener Annahme wird ferner die grosse Veränderlichkeit des Secretes bezüglich seiner quantitativen Zusammensetzung verständlich.

Auf welche Weise die secretorischen Nerven den Flüssigkeitsstrom aus den Lymphräumen in die Drüsenräume mit Hülfe der absondernden Zellen herbeiführen, ist für das Pankreas bisher ebenso wenig ermittelt, wie für alle andern Drüsen.

FÜNFTER ABSCHNITT.
DIE GALLENABSONDERUNG.

ERSTES CAPITEL.
Der absondernde Apparat.

I. Bau der Leber bei niedern Wirbelthieren.

Nach E. HERING's[1] schönen Untersuchungen, welche bald nach ihrem Erscheinen eine Bestätigung in den Arbeiten EBERTH's fanden[2] ist die Leber der niedern Wirbelthiere (Amphibien) eine tubulöse Drüse. Am Uebersichtlichsten gestaltet sich ihr Bild bei der Ringelnatter. Die Leberzellen sind hier zu dicken Schläuchen mit engem Lumen geordnet, welche untereinander anastomosirend ein Netzwerk bilden, dessen Maschen von den Blutcapillaren eingenommen werden.

Auf dem Querschnitte der Schläuche liegen fünf bis sechs Leberzellen, jede von abgestutzt kegelförmiger Gestalt, mit der breiten Basalfläche nach Aussen gewandt, mit der kleineren Abstutzungsfläche der engen Lichtung des Schlauches zugekehrt, welche den Weg für die Galle umschliesst. Der Kern der Zelle befindet sich regelmässig nahe ihrem Aussenende, oft nach einer Ecke desselben gerückt. Jede Leberzelle stösst hiernach auswärts an eine Blutbahn, einwärts an die Gallenbahn; die Wege beider Flüssigkeiten stehen nirgends mit einander in Berührung.

---

1 EWALD HERING, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Mathemat.-naturwiss. Cl. LIV. 11. Mai 1866 u. 6. Dec. 1866; Arch. f. microscop. Anat. III. S. 89. 1867; Stricker's Handbuch der Lehre von den Geweben. S. 436. Leipzig 1867.

2 J. EBERTH, Arch. f. path. Anat. XXXIX. S. 70. 1867; Arch. f. microscop. Anat. III. S. 423. 1867.

Ganz ähnlich ist der Bau der Froschleber, doch kommen auf den Querschnitt ihrer Schläuche nur 3—4 Zellen von bedeutenderer Grösse. In Folge des häufigen Vorspringens von Ecken der Leber-

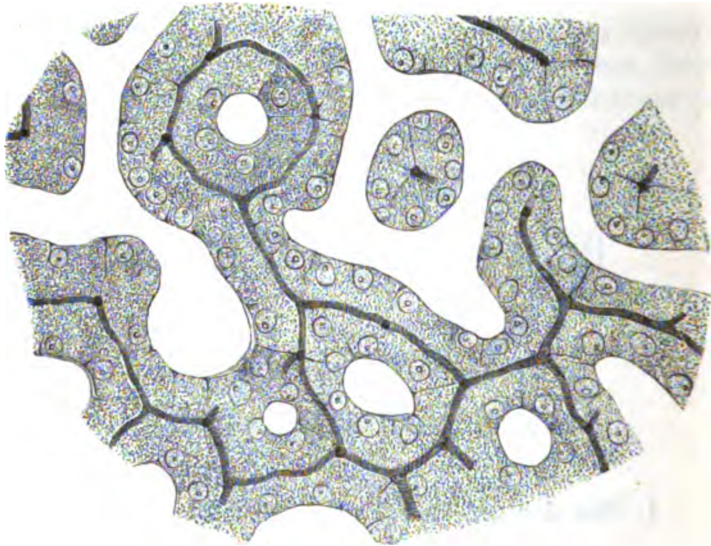


Fig. 51. Aus einer injicirten Schlangenleber. In der Axe der aus Leberzellen bestehenden Balken oder Schläuche verlaufen die dunklen Fäden der in den Duct. hepaticus eingetriebenen Injectionsmasse; die zwischen den Zellen gelegenen leeren Räume entsprechen den Blutcapillaren. Figur nach Hering.

zellen nach dem Lumen der Schläuche verlaufen die Gallenwege meist in stumpfwinkligem Zickzack.

Der Amphibienleber schliesst sich die der Vögel bezüglich des tubulösen Baues an (Eberth).

II. Anordnung der Blutgefässe in der Säugethierleber.

Eine Beschreibung der ungleich verwickelteren Architektonik der Säugethierleber lehnt sich am zweckmässigsten an die Verfolgung ihrer Blutgefässe an, welche das Gerüst für ihren Aufbau bilden. Sie dringen von zwei Seiten aus in die Lebersubstanz ein: von der unteren Hohlvene aus die Lebervene, von der Leberpforte aus die Pfortader und die Leberarterie.

Die Lebervene verästelt sich nach Art eines vielverzweigten Baumes, überall mit ihren Wandungen an das Lebergewebe so straff angeheftet, dass die Lumina der Gefässe stets klaffend erhalten werden. Die Wandung der feineren Venenäste ist in Abständen von 1—1 $^{1}/_{2}$ Mm. von Oeffnungen durchbohrt, welche die Mündungen der

Anfangszweige der Lebervene darstellen. Die Länge dieser letzteren von dem Orte ihres Zusammenflusses aus Capillaren bis zu ihrer Mündung beträgt kaum 1 Mm.

Ein jeder Anfangszweig (vena centralis oder intralobularis) ist von einer unregelmässig polyedrischen Masse von Lebersubstanz umgeben, in deren Axe er verläuft, dem sogenannten Leberläppchen. Die Länge der Centralvene ist stets geringer als die Höhe des Läppchens, welche beim Menschen nach Hering 1—2 Mm. beträgt, während der Querdurchmesser ungefähr 1 Mm. gleicht. Aus dem Ende der Vene, wie aus ihren Seitenwandungen, gehen zahlreiche Capillaren hervor, welche, der Oberfläche des Läppchens zustrebend, in ihrem radiären Verlaufe vielfach unter einander anastomosiren und zwar derartig, dass die Maschen des Capillarnetzes in radialer Richtung erheblich länger sind als in tangentialer Richtung. Fig. 52 zeigt links das vas centrale und seine Capillaren in der Richtung

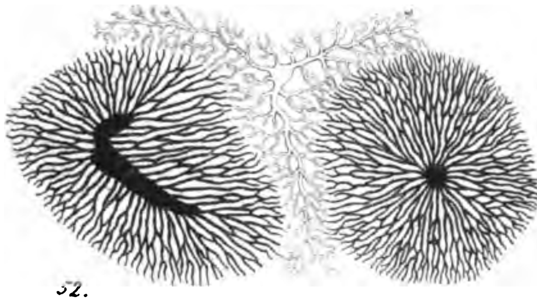


Fig. 52. Capillarnetz der Leberläppchen; links die Vena centralis ihrer Länge nach, rechts quer durchschnitten. Zwischen beiden Läppchen ein Pfortaderzweig.

seines Längsverlaufes (oder der Längsaxe des Läppchens), rechts auf dem Querschnitte.

Die Läppchen sitzen mit ihrer polygonalen Basis den Venenzweigen zweiter Ordnung (Venae sublobulares Kiernan) auf, welche sich aus den Anfangsvenen zusammensetzen, und stehen einander so nahe, dass nur schmale, spaltförmige Zwischenräume, wo zwei Läppchen mit ihren Seitenflächen, und canalartige, wo mehrere mit ihren Kanten an einander stossen, zwischen denselben übrig bleiben. In diesen Zwischenräumen verlaufen die feineren Aeste der Pfortader und der Leberarterie sowie die Anfänge der das Secret ableitenden Gallengänge, eingebettet in reichlicher (Schwein, Eisbär) oder spärlicher entwickeltes Bindegewebe, welches die Gefässverzweigungen von der Leberpforte her begleitet. Diese Gefässvertheilung erklärt

es, dass man auf dem Durchschnitte einer bluterfüllten Leber schon mit unbewaffnetem Auge die polygonalen Querschnitte der Leberläppchen von einander durch rothe Grenzen (die bluterfüllten Vasa interlobularia) getrennt sieht, während in der Mitte der Läppchen oft ein rother Punkt den Durchschnitt des Vas centrale andeutet.

In das Capillarnetz der Läppchen ergiessen die Pfortaderzweige unmittelbar, die Zweige der Leberarterie aber erst mittelbar ihr Blut. Denn die letzteren versorgen den serösen Ueberzug, die Gallenblase, die Gallengänge, die grösseren Pfortaderzweige (als Vasa nutritia) und das Bindegewebe. Das aus den Capillaren dieser Orte hervorgehende Blut sammelt sich in Venen, welche sich gleichsam als innere Wurzeln der Pfortader in die interlobulären Zweige derselben ergiessen, um erst jetzt durch ihre Vermittlung dem intralobulären Capillarnetze zu Gute zu kommen. Nur an gewissen Stellen communicirt das Capillarnetz der Arterie unmittelbar mit dem der Pfortader, so dass zwischen beide keine besondern Sammelvenen eingeschaltet sind. Nirgends aber geht, was früher nicht selten behauptet wurde, das Arterienblut, ohne vorher ein ernährendes Capillarnetz durchsetzt zu haben, durch arterielle Zweige unmittelbar in das Capillarsystem der Läppchen über.

Schon Glisson[1] erklärte sich für den ausschliesslich indirecten Uebergang des Arterienblutes in das intralobuläre Capillarnetz. Gleicher Ansicht neigten sich auf Grund ihrer Injectionen Kiernan[2], später Theile[3] und andre Anatomen zu. Joh. Müller[4] dagegen redet einem directen Uebergange arterieller Zweige in das Capillarnetz der Läppchen das Wort. Gerlach[5] blieb trotz seiner schönen Injectionen zweifelhaft und Kölliker[6] scheint schwankend, wenn man seine Aussagen an verschiedenen Stellen vergleicht, während E. H. Weber[7] mit Entschiedenheit den indirecten Zusammenhang der Arterie mit dem intralobulären Netze behauptet; das Blut der Arterie diene in einem ersten Capillarnetze von grösseren Maschen und engeren Gefässen zur Ernährung, bevor es durch Anastomosen dem secretorischen Netze der Pfortader zugeführt werde. Das Schwanken der Ansichten bei den verschiedenen Autoren ist wohl in der Schwierigkeit einer sicheren Beurtheilung künstlicher Injectionspräparate begründet. In überraschender Weise schien eine nach neuem Verfahren angestellte Untersuchung Chrzonszczewski's[8] die lange schwebende Frage

1 Glisson, Anatome hepatis. Cap. 30. Citirt nach Joh. Müller, Lehrbuch der Physiologie I. 4. Aufl. Coblenz 1844.
2 Kiernan, Philos. Transact. II. p. 747. 1833.
3 Theile, Wagner's Handwörterb. d. Physiol. II. S. 345. 1844.
4 Joh. Müller's Lehrbuch. 4. Aufl. I. S. 362.
5 Gerlach, Gewebelehre. S. 293. Mainz 1850.
6 Kölliker, Arch. f. microscop. Anat. II. (2) S. 240. 1854.
7 E. H. Weber, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Math.-physiol. Cl. 1849. S. 187.
8 Chrzonszczewski, Arch. f. pathol. Anat. XXXV. S. 153. 1866.

zu erledigen. Seine Methode beruht darauf, dass bei Injection von carminsaurem Ammoniak in das Blut lebender Thiere die Capillarkerne intensiv genug gefärbt werden, um den Verlauf der Capillaren deutlich erkennen zu lassen. Geschah eine solche Injection nach vorgängiger Unterbindung der Pfortader, so wurden innerhalb der Leberläppchen nur die centralen Theile des Capillarnetzes geröthet, geschah sie nach Schliessung der Leberarterie, nur die peripherischen Theile. Daraus folgerte Chrzonszczewski, dass die Arterie das intralobuläre Capillarnetz in seiner mittleren Gegend direct speise, während die Pfortader vorzugsweise die Randzone versorge. Indess haben Cohnheim und Litten[1] gezeigt, dass jene scheinbar schlagenden Versuchsergebnisse doch auf Fehlerquellen zurückzuführen sind. Verwandten sie zur Selbstinjection hinreichend grosse Mengen einer Lösung von giftfreiem Anilinblau in halbprocentiger Kochsalzlösung, so füllte sich auch nach Ausschluss aller arteriellen Zuflüsse zur Leber das gesammte Capillarsystem der Läppchen. Die ausschliesslich centrale Füllung des letzteren kam aber auch dann noch zu Stande, wenn ausser der Pfortader auch die Leberarterie geschlossen wurde: sie beruht auf Rückstauung des Blutes aus der untern Hohlvene in die Wurzeln der Lebervene, ein Vorgang, dessen leichtes Zustandekommen von Bedeutung für die Mechanik der Blutbewegung in der Leber ist.

III. Anordnung der Leberzellen innerhalb des Leberläppchens.

Der Raum, welchen im Innern der Läppchen die Capillaren frei lassen, ist seinem wesentlichsten Theile nach durch die Parenchymzellen der Leber ausgefüllt; ihre Anordnung ist deshalb durch die der Blutgefässe bedingt. Ursprünglich als weiche Kugeln gedacht, gewinnt man eine Vorstellung von ihrer Lagerung, wenn man sich dieselben so zwischen die Capillaren hineingepresst denkt, dass sie sich gegenseitig polyedrisch abplatten und von den sie berührenden Haargefässen hohlkehlenartige Eindrücke erhalten. Der Durchmesser der Polyeder ist in der Richtung der Radien der Läppchen grösser, als in der darauf senkrechten (tangentialen) Richtung. Da die Maschen der Capillaren in radialer Richtung einen erheblich grösseren Durchmesser haben, als in tangentialer Richtung, werden innerhalb jeder Masche in der ersteren Richtung von einer Queranastomose der Capillaren zur nächsten mehr Leberzellen hinter einander Platz haben, als in tangentialer Richtung zwischen je zwei radialen Capillaren neben einander.

Der Abstand der radialen Capillaren von einander ist bei verschiedenen Thieren ungleich; beim Kaninchen nach Hering so gering, dass zwischen je zweien immer nur eine Leberzelle Raum findet,

1 Cohnheim & Litten, Arch. f. path. Anat. LXVII. S. 153. 1876.

beim Hunde nach PESZKE[1] grösser als die Breite einer, dagegen kleiner, als die Breite zweier neben einander liegender Zellen. Beim Kaninchen wird deshalb im Allgemeinen jede Leberzelle von vier Capillaren berührt, die an den Zellkanten rinnenartige Eindrücke hervorrufen; beim Hunde sind die Berührungsstellen der Zellen mit Blutcanälen weniger zahlreich, ebenso nach HERING beim Menschen.

Aus dieser Anordnung erklärt sich das Bild eines senkrecht zur Axe der Centralvenen durch das Läppchen geführten Schnittes: die Leberzellen liegen in Reihen von radialer Richtung zwischen den Capillaren. Doch hebt HERING mit Recht hervor, dass jene „Leberzellenbalken" der Autoren nicht präformirte, sondern durch den Schnitt künstlich isolirte Gestaltungen sind, da jede Zelle innerhalb des Balkens mit andern, die über oder unter der Ebene des Schnittes liegen, in Verbindung steht. Die gesammte Zellenmasse des Läppchens ist unter sich zusammenhängend und nirgends eine natürliche Isolation einzelner irgendwie gestalteter Complexe von Zellen vorhanden.

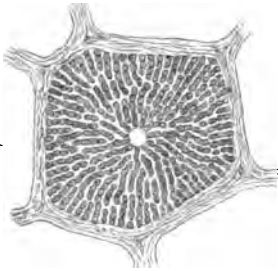


Fig. 53. Durchschnitt durch ein Leberläppchen des Schweines. Radiale Anordnung der Leberzellen.

HERING[2] hat die Lagerung der Leberzellen in der Kaninchenleber und ihr Verhalten zu den Capillaren in einem stereometrischen Schema auszudrücken versucht, das nach seinen eigenen spätern Erfahrungen[3] auf die Leber andrer Thiere, wie des Hundes, ebensowenig wie auf die des Menschen, passt. Es ist überhaupt, wie aus PESZKE's[4] vergeblichen Bemühungen hervorgeht, unmöglich, ein räumliches Schema zu ersinnen, welches die Lagerungsverhältnisse der Zellen und Blutgefässe in dem Läppchen so ausdrückte, dass sich jedes mikroskopische Bild desselben daraus ableiten liesse. Ich ziehe es deshalb vor, bei der obigen allgemeinen Darstellung stehen zu bleiben. Als wesentlichster Punkt ist aus derselben hervorzuheben, dass jede Leberzelle mindestens an einer ihrer radialen Kanten, in der Regel an mehreren, von radial verlaufenden Capillaren gestreift wird.

IV. Anordnung der Gallenwege.

Die interlobulären Aeste des Duct. hepaticus besitzen ein cylindrisches Epithel, welches einer dichten, aus fibrillärem Bindegewebe

1 PESZKE, Beiträge zur Kenntniss des feineren Baues d. Wirbelthierleber. Diss. S. 53. Dorpat 1874.
2 HERING in seiner zweiten Publication im Arch. f. microscop. Anat. III. 1867.
3 Derselbe, Stricker's Gewebelehre. S. 435. 440. Leipzig 1867.
4 PESZKE, Beiträge zur Kenntniss des feineren Baues d. Wirbelthierleber. Diss. Dorpat 1873.

mit circulär und longitudinal verlaufenden Fasern gewebten und von zahlreichen Kernen durchsetzten Membran aufliegt. Trotz des Widerspruches anderer Forscher[1] glaube ich mich von der Anwesenheit contractiler Faserzellen in der Wandung mit aller wünschenswerthen Sicherheit überzeugt zu haben.[2] Sie liegen nahe dem Epithel und verlaufen ebenfalls theils ringförmig, theils longitudinal.

Aus Querschnitten der Gänge, welche bei schwacher Vergrösserung von allen in ihren Wandungen verlaufenden Blutgefässen befreit worden, gelingt es mittelst verdünnten Holzessigs oder zehnprocentiger Essigsäure Zellen von demselben Habitus, wie aus der Tunica media kleiner Arterien zu isoliren. Wenn Asp gegen das Vorhandensein contractiler Faserzellen in der Wandung der Gallengänge einwendet, dass diese bei zweistündigem Kochen in salzsäurehaltigem Alkohol gelöst werde, während um diese Zeit die mittlere Haut kleiner Arterien noch nicht angegriffen sei, so ist dieser Unterschied doch nur ein gradueller. In jedem Falle würde das mikrochemische Verhalten der in Rede stehenden Lage ebenso sehr gegen ihre Zugehörigkeit zum Bindegewebe sprechen, da dieselbe in saurer Chlorpalladiumlösung sich ohne Quellung gelb färbt, während fibrilläres Bindegewebe darin quillt, ohne sich merklich zu tingiren.

Die interlobulären Gallengänge geben zahlreiche, unter einander vielfach anastomosirende (Asp) Zweige ab, deren Wandung immer zarter und deren Epithel immer niedriger wird, je geringeres Caliber sie annehmen, bis an der Grenze der Läppchen, welcher die feinsten Gänge zustreben, das Epithel ganz aufhört. Die Epithelzellen stossen hier unmittelbar an die Leberzellen an.

Die Gallengänge gehen weiterhin sowohl nach den Resultaten künstlicher Injectionen, wie sie zuerst Budge[3], später mit gleichem Erfolge Andrejevic[4], Mac Gillavry[5], Hering[6], Eberth[7] und viele Andere angestellt haben, als auch nach den Ergebnissen natürlicher Füllung mit blauem Secrete, wie sie Chrzonszczewski[8] durch Einführung von indigschwefelsaurem Natron in das Blut der Thiere erzielte, innerhalb der Läppchen in ein Netz feinster Canäle (Gallencapillaren) über, welches die Leberzellen umspinnt.

Diese Capillaren, von weit geringerem Durchmesser (0,001 bis 0,002 Mm.) als die intralobulären Blutcapillaren, lassen zwar in ge-

---

1 Asp, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Math.-physiol. Cl. 1873. 26. Juli.
2 R. Heidenhain, Studien des physiolog. Instituts zu Breslau. Heft 4. S. 242.
3 J. Budge, Arch. f. Anat. u. Physiol.
4 J. Andrejevic, Sitzgsber. d. Wiener Acad. LXIII. 1861. 25. April.
5 Mac Gillavry, Ebenda. L. 1869. 28. April.
6 Hering, Arch. f. microscop. Anat. III. 1867; Stricker's Gewebelehre. S. 429. Leipzig 1871.
7 J. Eberth, Arch. f. microscop. Anat. III. S. 423; Arch. f. pathol. Anat. XXXIX. S. 67. 1867.
8 Chrzonszczewski, Arch. f. pathol. Anat. XXXV. S. 153. 1866.

wissen Beziehungen einen gesetzmässigen Verlauf erkennen, ohne sich jedoch ebensowenig, wie die Lagerung und Gestalt der Leberzellen einem starren stereometrischen Schema zu fügen. Man kann bezüglich ihres Verlaufes folgende allgemeine Regeln aufstellen:

1) Sie stehen niemals in unmittelbarer Berührung mit den Blutcapillaren, sondern sind von denselben stets mindestens um den achten Theil des Umfanges einer Leberzelle getrennt.

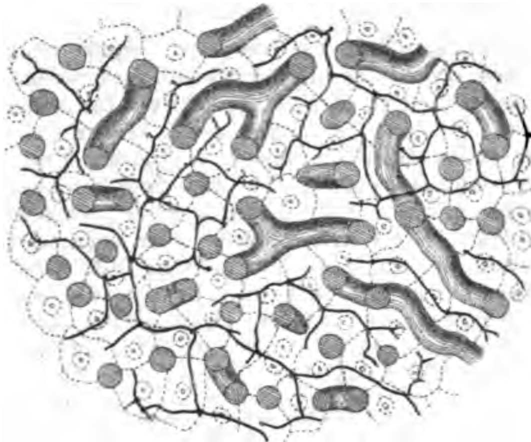


Fig. 54. Anordnung der Gallencapillaren (dunkle Linien). Die schraffirten Canäle sind die Blutgefässe.

Den Satz, dass Gallen- und Blutcapillaren sich nirgends berühren, hat zuerst Andréjevic aufgestellt. Wenn späterhin Mac Gillavry zu der Meinung gelangte, das Netz der Blut- und Gallencapillaren sei so durcheinander gesteckt, dass es dem Zufalle überlassen bleibe, ob die beiderlei Capillaren sich berühren, umstricken oder unabhängig von einander verlaufen, so hat er mit Recht allseitigen Widerspruch erfahren.

2) Die Gallencapillaren laufen (Hering) am häufigsten zwischen den aneinander gelagerten Flächen benachbarter Leberzellen, seltener, doch immerhin bei manchen Thieren, z. B. beim Hunde, auch häufig genug, längs der Kanten, wo drei oder vier Leberzellen aneinander stossen, aber hier nur dann, wenn kein Theil der Kante von einem Blutgefässe berührt wird. Das Letztere gilt (Hering) auch von der Menschenleber.

Andréjevic hielt den Verlauf längs der Zellkanten für die Regel. Hering behauptete anfangs mit Bezug auf die Kaninchenleber den ausschliesslichen Flächenverlauf; später aber (in seinem Artikel in Stricker's Gewebelehre) hob er hervor, dass beim Hunde, Menschen u. s. f. auch Kantenverlauf vorkäme, der nach Peszke hier mindestens ebenso häufig ist, wie der Flächenverlauf.

3) Denkt man sich durch die (in radialer Richtung liegende) Längsaxe jeder Leberzelle zwei zu einander senkrechte Ebenen so gelegt, dass die Schnittlinien dieser Ebenen mit der Zelloberfläche sich möglichst fern von der Berührungslinie der Blutcapillaren mit

den Zellen halten, so folgen im Allgemeinen die Gallencapillaren jenen Schnittlinien.

Dieser Satz drückt in allgemeinerer Form aus, was HERING durch ein Schema für die Kaninchenleber veranschaulichte, deren Zellen durchschnittlich von je 4 radialen Capillaren an ihren Kanten gestreift werden. Fig. 55 giebt nach jenem Schema das Lagerungsverhältniss der Capillaren und Gallenwege, wenn man sich die Leberzellen als regelmässige Polyeder denkt. Doch schliesst der von mir gewählte Ausdruck auch das häufigere Verhalten ein, dass die Leberzellen von einer geringeren Zahl von Capillaren gestreift werden und lässt die Möglichkeit offen, dass bei unregelmässigerer Form der Zellen die Gallencapillaren auch an Kanten derselben hinziehen können.

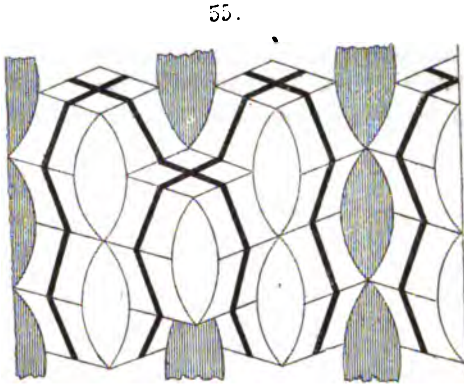


Fig. 55. Schema des Verlaufes der Gallencapillaren beim Kaninchen nach HERING.

In letzter Instanz wird keine allgemeine Formulirung alle Möglichkeiten und alle wirklich vorkommenden mikroskopischen Bilder erschöpfen. Der physiologisch wichtige Hauptpunkt liegt darin, dass sowohl Blutcapillaren als Gallencapillaren von Leberzellsubstanz so allseitig umgeben werden, dass beide niemals in directe Berührung gerathen.

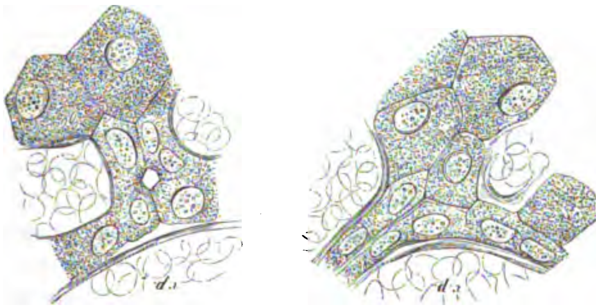


Fig. 56. Uebergang der interlobulären Gallenwege in die Gallencapillaren nach HERING.

Die Art des Zusammenhanges der Gallencapillaren mit den feinsten interlobulären Gallenwegen ist schwierig zu ermitteln. Nach HERING besteht der Uebergang nur darin, dass das niedrige Epithel der Gallengänge da, wo sie zur Grenze der Läppchen gelangen, plötzlich durch die viel grösseren Leberzellen ersetzt wird, wäh-

rend die schon sehr enge Lichtung desselben sich nur wenig verjüngt. Diese müsste also unmittelbar in die Lichtung der Gallencapillaren übergehen. Nach ASP dagegen[1] verlieren die in ihren feinsten Verzweigungen nur noch aus einer streifigen Bindegewebshülle und Cylinderepithel bestehenden Interlobulargänge an der Grenze des Läppchens Epithel und Bindegewebe; sie lassen sich zwischen die Leberzellen als Canäle verfolgen, welche nur noch aus einer Schicht platter Zellen mit spindelförmigen, stark über die Wandfläche prominirenden Kernen von spiraliger Anordnung bestehen. Die letzteren



Fig. 57. Uebergang der interlobulären Gallenwege in die Gallencapillaren nach ASP.

Canäle aber stehen unmittelbar mit dem Netze der Gallencapillaren in Zusammenhang. ASP's Darstellung scheint die richtigere, weil sie eine Continuität der Begrenzung der intralobulären und interlobulären Gallenwege annimmt, die bei der für mich zweifellosen Selbstständigkeit der Wandung der Gallencapillaren (s. später) Alles für sich hat. —

Die zahlreichen früheren Vorstellungen über die Beschaffenheit der intralobulären Gallenwege auszuführen, ist hier um so weniger der Ort, als sie alle seit der Entdeckung der Gallencapillaren definitiv widerlegt sind. Nur eine Annahme darf ich nicht übergehen, welche noch bis heute Vertheidiger findet. Nachdem THEILE[2] hypothetisch eine besondere Membrana propria als Umhüllung der Leberzellen vorausgesetzt, glaubte BACKER

---

1 ASP, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Math.-physik. Cl. 1873. S. 475 u. Fig. 4.
2 THEILE, Wagner's Handwörterb. d. Physiol. II. S. 360. 1844.

in der That eine diese Gebilde einschliessende structurlose Röhre dargestellt zu haben.[1] Auf diese Vorstellung gingen später mehrere Forscher, wie RETZIUS[2], WEJA[3] ein; ganz besonders aber fand sie einen warmen Vertheidiger in BEALE[4]. Nach seinen durch zahlreiche Abbildungen erläuterten Untersuchungen sollten die feinsten interlobulären Zweige der Gallengänge sich plötzlich zu breiten Röhren erweitern, welche, ein Netzwerk bildend, in ihrem Innern die Leberzellen, ausserdem aber oft noch eine feinkörnige Substanz, mitunter freie, gelb gefärbte Körnchen und Fetttröpfchen enthielten. Beim Fötus sei die Wandung der Gallenröhren und der Blutcapillaren wohl zu unterscheiden, beide getrennt durch eine structurlose Substanz. Bei Erwachsenen seien beiderlei Wandungen mit einander verschmolzen, daher die Leberzellen von dem Blute nur durch eine dünne structurlose Membran geschieden. Wenn man die zahlreichen Abbildungen der isolirten Röhren auf Tab. XV der Abhandlung betrachtet, wird es schwer zu glauben, dass BEALE nicht wirklich injicirte Canäle vor sich gehabt habe. In der That fand seine Darstellung vielseitige Zustimmung und in besondern Nachuntersuchungen Vertheidigung.[5] Seit man aber die Gallencapillaren durch natürliche und künstliche Füllung kennen gelernt, hat man die BEALE'schen Schläuche stillschweigend fallen lassen, bis PFLÜGER[6] dieselben, freilich in veränderter Gestalt, wieder zu rehabilitiren suchte. Ich habe mir die grösste Mühe gegeben, aus den Lebern von Hunde- und Schweineembryonen jene Röhren darzustellen, ohne damit jemals glücklich gewesen zu sein.

V. Die Wandung der Gallencapillaren.

Für die physiologische Auffassung des Absonderungsvorganges ist die Entscheidung der bis heute strittigen Frage von erheblicher Bedeutung, ob die Gallencapillaren wandungslose Intercellulargänge seien oder eine selbstständige Wandung besitzen. Ich muss für die letztere mit Entschiedenheit eintreten.

Schon in der tubulösen Amphibienleber werden die in der Axe der Schläuche gelegenen Gallenwege nicht von dem Schlauchepithel unmittelbar begrenzt, so dass sie nur die Lichtung des Epithelialrohrs darstellten, sondern von einer selbstständigen Membran umgeben, welche sie von den Zellen, denen sie sich enge anschmiegt, trennt. EBERTH[7] erkannte dies Verhältniss richtig nach Höllensteininjection in die Gallenwege, welche die Membran braun gefärbt

---

1 S. BACKER, De structura subtiliori hepatis sani et morbosi. Traj. ad Rhenum. 1845.*
2 RETZIUS, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1849. S. 69.
3 WEJA, Ebenda. 1851. S. 81.
4 L. BEALE, Philos. Transact. CXLVI. p. 375. London 1856.
5 Vgl. E. WAGNER, Arch. d. Heilkunde. S. 261. 1860.
6 PFLÜGER, Arch. f. d. ges. Physiol. II. S. 470. 1869.
7 EBERTH, Arch. f. microscop. Anat. III. S. 428. 1867.

und doppelt contourirt erscheinen lässt. Auf Querschnitten injicirter Tritonenlebern erscheint sie nach ihm als glänzender Ring. Peszke[1] hat in meinem Institute aus der Leber von Fröschen, deren Gallenwege durch natürliche Injection mit indigschwefelsaurem Natron erfüllt waren, Fragmente der Gallenwege als selbstständige Canäle isolirt.

Bei Fröschen erhält man gute natürliche Injection der Gallenwege am Bequemsten, wenn man in einen Oberschenkellymphsack ein erbsengrosses Stück trocknen indigschwefelsauren Natrons bringt. Die mit dem Blau nach 24 Stunden vollständig erfüllten Gallenwege lassen sich nach Maceration der Leber in einer Lösung von 5% einfach chromsaurem Ammoniak und 10% Kochsalz durch Zerzupfen als solide blaue, zum Theil verästelte Stränge isoliren, welche von einem lichten hellen Saume begrenzt sind. Ueber die Natur des letzteren als Ausdruck einer Röhrenmembran lassen erstens Specimina wie Fig. 58 a keinen Zweifel, in denen die Röhre streckenweise von dem Farbstoff frei geblieben ist, und geben ferner Präparate Aufschluss, deren blauen Inhalt man während der mikroskopischen Beobachtung durch Hindurchsaugen von Wasser löst: man sieht dasselbe Röhrenstück nach einander im erfüllten (Fig. 58 b) und im leeren (Fig. 58 c) Zustande.

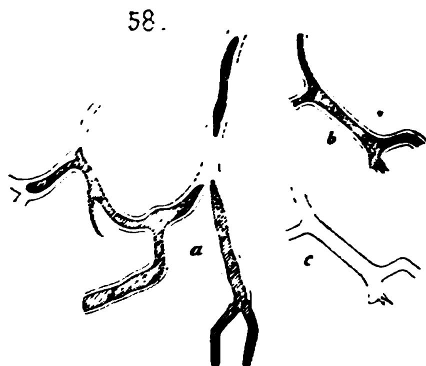


Fig. 58. Wandung der Gallencapillaren (Peszke).

Für die Gallencapillaren der Säugethierleber setzten schon Budge, Andréjevic u. A. selbstständige Wandungen vermuthungsweise voraus; mit grösserer Bestimmtheit behaupteten dieselbe Mac Gillavry, Chrzonszczewski, Eberth, Kölliker, Pflüger, während Hering eine ganz eigenthümliche Begrenzungsweise jener Röhrchen annimmt. Zwischen den an einander stossenden Flächen benachbarter Leberzellen befinde sich eine beiden angehörige verdichtete Grenz- oder Kittsubstanzschicht; in diese seien die Capillaren als drehrunde Canäle eingegraben. Wäre dem so, so müsste die Begrenzung isolirter Capillaren eine flache Platte darstellen, durch deren Mitte parallel zu ihren Grenzflächen das Canälchen gebohrt erschiene. Unzweifelhaft lassen sich aber die Gallencapillaren als cylindrische Röhren isoliren. So hat Asp aus den Leberläppchen in Zusammenhang mit

1 Peszke, Beiträge zur Kenntniss des feineren Baues der Wirbelthierleber. Dorpat 1874.

den interlobulären Gallenwegen ein selbstständiges Canalnetz dargestellt, dessen Natur als Gallencapillarnetz ihm nur deshalb fraglich erschien, weil die Canälchen einen etwas grösseren Durchmesser hatten. Fleischl[1] bildet ein aus Osmiumsäurepräparaten isolirtes intralobuläres Gallencapillarnetz ab. Ich habe an Präparaten Peszke's sehr häufig Gallencapillaren im isolirten Zustande mit zweifellos selbstständigen, structurlosen Wandungen gesehen. Hering's Vorstellung erscheint deshalb nicht haltbar. Wenn freilich Ch. Légros[2] die Wände der Capillaren aus Endothelzellen zusammengesetzt sein lässt, so bedarf diese Angabe bis heute noch der Bestätigung, die nicht die geringste Wahrscheinlichkeit für sich hat.

VI. Feinerer Bau der Leberzellen.

1. *Verhalten im Hungerzustande.*[3]

In der Leber von hungernden Säugethieren erscheinen ihre Zellen an mit Carmin oder Hämatoxylin gefärbten Alkoholpräparaten als polygonale Gebilde, welche sich nur mit zarten Grenzlinien gegen einander absetzen, durchweg fein granulirt und deshalb stark getrübt aussehen und ihren Kern zwar als dunkler tingirtes, aber wenig scharf begrenztes Gebilde erkennen lassen (vgl. Fig. 59).



Fig. 59. Leberzellen nach 36stündiger Nahrungsentziehung.

2. *Verhalten während der Verdauung.*

Etwa 12—14 Stunden nach sehr reichlicher Nahrungsaufnahme, also um die Zeit, wo der Magen sich schon zum grossen Theile entleert hat und die Darmverdauung im vollen Gange ist, zeigen die Leberzellen ein vollständig verändertes Aussehen. Ist der neue Zustand im vollkommensten Maasse ausgebildet, so sieht man an Schnitten von Lebern, die in Alkohol erhärtet sind, bei Untersuchung in 0,6 % Kochsalzlösung innerhalb der Zellen grobe, eigenthümlich glänzende Schollen oder Körner (vgl. Fig. 60a), welche den

---

1 E. Fleischl, Arbeiten der physiologischen Anstalt zu Leipzig. S. 35. 1874.

2 Ch. Légros, Journ. d. l'anat. et d. l. physiol. 1874. p. 137.

3 Die nachfolgenden Mittheilungen über das Verhalten der Leberzellen während des Hungerns und während voller Verdauung beziehen sich auf Untersuchungen, mit welchen Herr Dr. Richard Kayser in meinem Institute beschäftigt ist. Vgl. Bresl. ärztl. Ztschr. 1879. No. 19.

grössten Theil des Zellkörpers einnehmen und sich durch ihr Verhalten gegen Jodjodkaliumlösung (braunrothe Färbung) als Glycogen charakterisiren.

Nach kurzer Zeit lösen sich jene Schollen, die in den Leberzellenreihen mitunter in merkwürdiger Regelmässigkeit immer nur eine Seite der Zelle einnehmen, in der Zusatzflüssigkeit (Kochsalzlösung, Wasser, Glycerin) auf. Hat man die Alkoholschnitte in Färbeflüssigkeiten tingirt, so ist schon in diesen die Lösung erfolgt, so

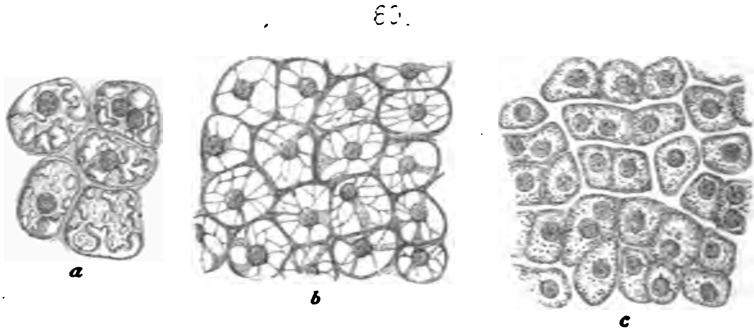


Fig. 60. Leberzellen vom Hunde 14 Stunden nach starker Fütterung. a Mit Glycogen-Einlagerungen b und c nach Lösung derselben.

dass man von den Glycogenklumpen Nichts mehr zu sehen bekommt. Nach ihrer Entfernung tritt ein Bild der Zellen hervor, welches von dem des Hungerzustandes weit abweicht. Jede Zelle ist von einem dicken dunkeln Ringe begrenzt, von dessen innerer Oberfläche ein Netz feiner dunkler Fäden ausstrahlt, welches das ganze Innere der Zelle durchsetzt (Fig. 60 b) und innerhalb dessen der jetzt scharf begrenzte, mit deutlichen Kernkörperchen versehene Kern aufgehängt ist. Das Netz zeigt nicht immer die scharfe und reichliche Ausbildung wie in Fig. 60 b; in manchen Fällen sieht man innerhalb der Zelle vielmehr grobe, dunkle Körnchen (Fig. 60 c), die sich in feine Fädchen fortsetzen und welche wohl Nichts anderes, als Trümmer des zerstörten Netzwerkes darstellen, wie alle möglichen Uebergangsformen von dem einen zu dem andern Bilde lehren.

Es handelt sich hier offenbar um ein reichlich entwickeltes Protoplasmanetz innerhalb der Zelle, welches während des nüchternen Zustandes nur deshalb nicht sichtbar war, weil seine Maschen von einer feinkörnigen, in den Zusatzflüssigkeiten nichtlöslichen Substanz eingenommen waren.

Der dunkle, jede einzelne Zelle begrenzende Ring stellt eine peripherische Hülle derselben dar. Bringt man Stückchen der frischen

Leber in 33procentige Kalilauge, so isoliren sich die Zellen mit Leichtigkeit, eine jede von ihrer in das Protoplasmanetz sich unmittelbar fortsetzenden Rindenschicht umgeben. Als Zellmembran im gewöhnlichen Sinne möchte ich diese periphere Schicht nicht bezeichnen, weil sie gegen das Innere der Zelle nicht platt begrenzt ist, sondern in continuirlichem Zusammenhange mit dem Protoplasmanetze steht; sie scheint deshalb als dem Protoplasma selbst zugehörige, verdichtete Oberflächenschicht der Zelle anzusehen zu sein. Die veränderliche Dicke derselben während des Hunger- und des Verdauungszustandes deutet darauf hin, dass in dem letzteren das Zellprotoplasma von der Oberfläche her wächst. Vielleicht rührt die Verdickung aber auch nur daher, dass durch die Glycogen-Einlagerung das Protoplasma um die Zeit, wo diese ihre grösste Ausbildung erreicht, an die Peripherie der Zelle gedrängt wird.

Ob nun diese so sehr auffallende Umwandlung der Leberzellen während der Höhe der Darmverdauung in Zusammenhang mit der Gallenabsonderung oder der Glycogenbildung steht, darüber bin ich nach den bisher noch nicht abgeschlossenen Beobachtungen des Hrn. Dr. Kayser Aufschluss zu geben noch nicht im Stande.

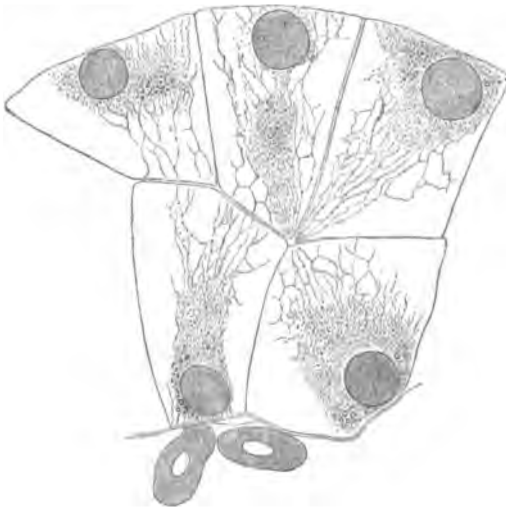


Fig. 61. Leberzellen des Frosches mit Protoplasmanetz Zeichnung von Kupffer.

Die Beobachtung netzförmig angeordneten Protoplasmas in den Leberzellen ist nicht ganz neu. Denn beim Frosche hat schon vor mehreren Jahren Kupffer ein Fadennetz (Protoplasmanetz) beschrieben, welches, in eine helle Grundsubstanz (Paraplasma) eingebettet, nach Behandlung der frischen Zellen mit Osmiumsäure oder mit 10procentiger Kochsalzlösung und Jodtinctur sichtbar wird. Dasselbe hält in seinen Hauptzügen die Richtung von der Seite des Blutgefässes nach der Seite des Gallenganges inne und ist meist in der Gegend des Kernes dichter gewebt.

Die obige Beschreibung der peripherischen Hülle der Leberzellen stimmt nicht ganz mit den Anschauungen Hering's überein, welcher zwischen je zwei Zellen nur eine beiden gemeinsame Scheidewand von Zwischensubstanz annahm, die bei Isolationsversuchen entweder der einen oder der andern Zelle anhafte. Kalipräparate der Lebern verdauender Thiere lassen jedoch über die selbstständige Begrenzung jeder einzelnen Leberzelle keinen Zweifel.

Der Kern der Leberzellen ist ein sehr veränderliches Gebilde. Wenn Asp (in seiner oft citirten Arbeit) denselben nicht selten theils in einzelnen Gegenden des Leberparenchyms, theils in einem Falle bei einem Kaninchen sogar in der ganzen Leber vermisste, so ist uns bei unsern zahlreichen Untersuchungen an Hunden, Kaninchen, Mäusen u. s. f. niemals etwas Derartiges vorgekommen. Herr Prof. Weigert in Leipzig theilt mir mit, dass bei Erhärtung der Lebern in Müller'scher Flüssigkeit der Kern nicht selten unsichtbar werde, während Alcoholpräparate derselben Lebern ihn deutlich zeigten. — Oft trifft man in den Zellen zwei Kerne, der eine (nach Pflüger) in Carmin färbbar, der andere nicht, ab und zu eine noch grössere Zahl. An dem Kerne zeigt sich hier und da ein heller fadenartiger Fortsatz. Abweichend von den Kernen der meisten Zellen zerfallen die Leberkerne bei Pepsinverdauung [1], was auf einen ungewöhnlich geringen Gehalt an Nuclein schliessen lässt.

In der Substanz der Zellen findet sich sehr häufig Fett in Form mehr oder weniger zahlreicher kleinerer oder grösserer Tröpfchen. Dass dasselbe innerhalb der Zellen entstehen kann, ist fraglos; bei überreicher Fütterung mit magerem Fleische fand ich die Zellen strotzend mit Fetttröpfchen erfüllt. Andrerseits begünstigt fettreiche Nahrung das Erscheinen von Fetttropfen in den Zellen in hohem Maasse, und zwar auffallender Weise viel mehr in den peripherischen, als in den centralen Zellen der Läppchen. Frerichs [2] hat die Fettanhäufung systematisch untersucht, indem er Hunden zu ihrer gewöhnlichen Nahrung täglich 15—30 Grm. Fett hinzusetzte und an kleinen ausgeschnittenen Leberstückchen den Erfolg beobachtete. Bereits nach 24 Stunden traten in den Zellen reichlich Fettmoleküle auf, die nach drei Tagen zu Tröpfchen zusammenflossen. Nach 8 Tagen waren die Zellen fast ganz mit Fett erfüllt. Bei Aenderung der Ernährungsweise schwand dasselbe nach einiger Zeit. Ein interessantes Beispiel reichlicher Ansammlung zugeführten Fettes in den Zellen liefert nach E. H. Weber [3] die Leber des Hühnchens vor dem Auskriechen. Wenn nämlich am 19.—20. Tage der Bebrütung der Dotter des Dottersackes resorbirt wird, nehmen die Leberzellen so massenhaft Fett auf, dass das ganze Organ hellgelb erscheint.

Nach Kölliker [4] ist Fetterfüllung der Leberzellen bei noch säugenden Thieren eine regelmässige Erscheinung.

Ausser den Fetttröpfchen kommen in den Leberzellen noch in grosser Zahl kleine blasse Körnchen vor, die Schiff [5] mit Unrecht für Glycogen

1 Plosz, Arch. f. d. ges. Physiol. VII. S. 371. 1873.
2 Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten I. S. 289. Braunschweig 1858.
3 E. H. Weber, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Math.-physik. Cl. 1850. S. 187.
4 Kölliker, Würzburger Verhandl. 1856. S. 6.
5 Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. S. 201. Würzburg 1856.

hielt, da sie sich nach Bock und Hofmann[1] sowohl in glycogenfreien als in glycogenhaltigen Lebern vorfinden. Ein Theil derselben ist nach Plosz[2] in zehnprocentiger Kochsalzlösung, ein andrer nur in Säuren löslich.

Den Glycogengehalt der Leberzellen kann man nach Bock und Hofmann durch Zusatz von Jodlösung (Jod 1,0 — Jodkalium 10,0 — Wasser 500) erkennen. Glycogenfreie Zellen färben sich durch diese Zusatzflüssigkeit nur leicht gelblich, glycogenhaltige mehr oder weniger tief dunkelbraun, bei geringerem Gehalte nur in der Nähe des Kernes, von dessen Umgebung bei grösserem Gehalte ein Netzwerk dunkelbrauner Fäden gegen die Peripherie der Zelle ausstrahlen soll. Netzartige Züge von Glycogen habe ich niemals beobachtet, sondern dasselbe stets nur in der Form der eben geschilderten Körner und Schollen gesehn.

Aus den Zellen der todtenstarren Leber erhielt Plosz 1. bei Erschöpfung mit 0,75% Kochsalzlösung ein bei 45° C. gerinnbares Albuminat und eine bei 70° C. gerinnbare Eiweiss-Nuclein-Verbindung; 2. bei darauffolgender Extraction mit 10% Kochsalzlösung einen bei 75° C. coagulirenden, dem Myosin ähnlichen Eiweisskörper. Rückständig in den Zellen blieb ein fernerer, in Wasser unlöslicher, in verdünnten Säuren und Alcalien in der Wärme schwer löslicher Eiweisskörper. — Wurden die Zellen der frischen, durch eiskalte Kochsalzlösung entbluteten Leber im gefrornen Zustande zerrieben, so erhielt man nach dem Aufthauen eine feinkörnige schwerflüssige Masse, von welcher sich durch Filtration ein wenig „Leberplasma“ abscheiden liess, eine alcalische Flüssigkeit, welche viel Eiweiss, Glycogen, Spuren von Zucker, das bei 45° C. coagulirende Albuminat und das Nucleoalbumin der todtenstarren Leber enthielt. Der Filterrückstand zeigte die Reactionen des schwer löslichen Albuminates. — In der Leber wird nach dem Tode durch Gährung schnell eine Säure gebildet, vermuthlich Milchsäure; dieser Process setzt sich längere Zeit fort, denn nach Auswaschen der Säure durch einen Wasserstrom tritt bald von Neuem saure Reaction auf.

3. *Zusammenhang der Leberzellen mit den Gallencapillaren.*

Manche Thatsachen scheinen darauf hinzuweisen, dass zwischen den Leberzellen und den Gallencapillaren noch nähere Beziehungen als die der blossen Nebeneinanderlagerung bestehen, ohne dass bis jetzt die Art dieser Beziehungen vollständig klar gelegt wäre.

Ich habe hier zunächst die merkwürdige Entdeckung E. H. Weber's[3] im Auge, dass die Reihen oder Balken der Leberzellen sich von den Gallengängen aus injiciren lassen. Führte doch diese Beobachtung Weber's zu der Annahme, die Reihen der Leberzellen seien die Anfänge der Gallenwege, indem die benachbarten Leberzellen an ihren Berührungsflächen sich in einander öffneten. Eine sogenannte Leberzelle sei mithin nur ein Fragment eines feinsten

1 Bock & Hofmann, Arch. f. pathol. Anat. LVI. S. 201.
2 Plosz, Arch. d. ges. Physiol. VII. S. 371.
3 E. H. Weber, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Math.-phys. Cl. 1850. S. 163.

Gallenganges. Die lange bezweifelte thatsächliche Angabe WEBER's ist durch ASP (in der mehrfach citirten Abhandlung) wieder in ihr Recht eingesetzt worden. Da Lösungen von Gummi Gutti in Alkohol oder von Alcannin in Terpentinöl mit Leichtigkeit bereits von der Peripherie der Läppchen aus in die Leberzellen eindrangen, während das Netz der Gallencapillaren leer blieb, scheinen die Widerstände auf dem ersteren Wege geringer zu sein, als auf dem letzteren. Aber es liessen sich die Leberzellen auch von der Pfortader aus mit jenen Flüssigkeiten imprägniren, mithin war sogar die Endothelhaut der Blutcapillaren für dieselben leicht durchgängig. Für WEBER's Annahme eines offenen Zusammenhanges zwischen den Gallengängen und den Leberzellen sind deshalb jene Beobachtungen doch nicht zu verwerthen.

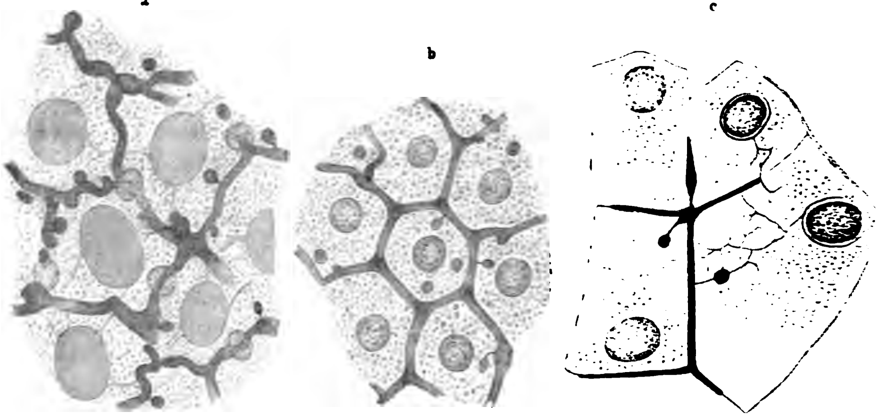


Fig. 62. Zeichnungen von KUPFFER: a und b künstliche Injection der Gallencapillaren des Kaninchens. Aus den mit Berlinerblau injicirten Capillaren treten feine blaue Fäden in die Leberzellen und enden hier in rundlichen, knopfförmigen Ansammlungen des Farbstoffes. c Natürliche Injection der Froschleber durch indigschwefelsaures Natron: in den Zellen befinden sich blaue Fäden in Verbindung mit ähnlichen knopfförmigen Farbstoffhäufchen.

Eher dürfte zu einer solchen Folgerung die Wahrnehmung von PFLÜGER[1] führen, welcher bei Injection der Gallencapillaren mit Berliner Blau im Protoplasma der Leberzellen unendlich feine blaugefärbte Canälchen auffand, sowie eine ähnliche von KUPFFER[2], der bei der gleichen Injection in der Kaninchenleber den Farbstoff innerhalb der Zellen in regelmässigen kleinen runden Anhäufungen beobachtete, welche mit der nächsten Gallencapillare durch äusserst feine blaue Fädchen in Verbindung standen. Entsprechende Bilder

1 PFLÜGER, Arch. f. d. ges. Physiol. II. S. 472. 1869.
2 KUPFFER, Schriften d. naturwiss. Ver. f. Schleswig-Holstein. Heft III. S. 230.

zeigten auch die Zellen der Kaninchen- und Froschleber, wenn in das Blut injicirtes indigschwefelsaures Natron zur Ausscheidung durch die Leber gebracht wurde.

Die obigen Bilder in Fig. 62 veranschaulichen diese Verhältnisse nach Zeichnungen von KUPFFER, welche derselbe mir zur Veröffentlichung an dieser Stelle freundlichst zur Disposition gestellt hat. Präparate dieses Forschers von der Kaninchenleber entsprechen vollkommen den Zeichnungen a und b der obigen Figur. —

Während die vorstehenden Beobachtungen zu der Annahme führen, dass von den Gallencapillaren aus feinste Canälchen in das Innere der Leberzellen eindringen und sich mit gewissen Hohlräumen daselbst in Verbindung setzen, nimmt PFLÜGER [1] einen Zusammenhang ganz andrer Art zwischen Leberzellen und Gallencapillaren an. Denn nach der Auffassung dieses Forschers besitzt jede Leberzelle eine besondere Membran, welche sich in die Wandung der Gallencapillaren durch einen kurzen schmalen Ausläufer fortsetzt. Demnach stellt „das secernirende Parenchym der Leber ein Netzwerk feinster Röhren (Netz der Gallencapillaren) dar, in dessen Maschen die Leberzellen liegen, so aber, dass sie Erweiterungen und Auswüchse dieser Röhren sind oder wie kurz gestielte Beeren denselben ansitzen. Das Wesentlichste ist hier, dass die Gallencapillare nicht blos aussen an der Zelle hinläuft, sondern dass diese in einer Erweiterung der Capillare liegt."

Diese Anschauung hat nicht bloss später bei KOLATSCHEWSKI [2] Beifall gefunden, welcher die Gallencapillaren aus hohlen Fortsätzen der Leberzellen hervorgehen lässt, darstellbar durch successive Behandlung des Leberparenchyms mit Jodserum und doppelt chromsaurem Ammoniak, sondern sie ist schon in mindestens sehr ähnlicher Weise vor einer längeren Reihe von Jahren von HUSCHKE [3] ausgesprochen worden: „Von einem spitzigen Theile der (Leber-)Zelle sah ich mehrere Male deutlich einen Faden sich fortsetzen, der mit andern stärkern sich zu verbinden schien ... Ich bin der Ansicht, dass die Gallencanälchen nach vielfacher spitzwinkliger Theilung höchst zart und dünn werden, viel feiner als die Zellen selbst, sie gehen in jene zu den Zellen laufenden Fäden fort, die nach meinen Messungen $^1/_{300}$ Mm. dünn sind, also zarter als die Capillargefässe und als die Absonderungscanälchen aller andern Drüsen. Die Zellen selbst, vorzüglich ihren Kern, halte ich deshalb für die eigentlichen Acini und rechne die Leber zu den ächten acinösen Drüsen ... Jene Endästchen der Gallencanälchen sind zu fein, um nicht meistens abzureissen, so dass man nur die blossen Zellen vor sich hat. Dazu kommt noch, dass sie kurz sind und die Acini dicht neben einander stehen."

1 PFLÜGER, Arch. f. d. ges. Physiol. II. S. 470. 1869.
2 KOLATSCHEWSKI, Arch. f. microscop. Anat. XIII. S. 415. 1876.
3 HUSCHKE, Sömmering's Lehre von den Eingeweiden und Sinnesorganen des menschlichen Körpers. S. 135. Leipzig 1844.

Die Zusammenstellung der verschiedenen Ansichten über das Verhältniss der Leberzellen und Gallencapillaren ergiebt, dass eine befriedigende Einsicht in dasselbe zur Zeit noch vollständig fehlt, dass aber offenbar die Annahme einer blossen Nebeneinanderlagerung der Gallenwege und der Leberzellen nicht genügt, um gewisse Erfahrungsthatsachen, welche oben mitgetheilt worden sind, verständlich zu machen.

VII. Bindesubstanz und Lymphräume der Leberläppchen.

Nachdem schon früherhin einzelne Beobachter (His, E. Wagner, Kölliker) Andeutungen von Bindesubstanzgebilden innerhalb der Leberläppchen gesehen, haben Fleischl [1] und Kupffer [2] dieselben genauer verfolgt. Nach dem Ersteren trägt die Wandung der feinsten Lebervenenästchen auf ihrer Aussenfläche ein bindegewebiges Balkenwerk mit Maschen, deren grösster Durchmesser in der Längsrichtung der Gefässe liegt. Von hier aus strahlt in das Innere des Läppchens ein feines bindegewebiges Netzwerk, welches Kupffer genauer verfolgte. Bei dem Menschen und einigen Säugethieren folgt der Zug der Fasern wesentlich dem Blutgefässsystem, umspinnt die Capillaren mit feinen Netzen, durchsetzt aber auch mit gröbern und feinern Bündeln die Zwischenräume. Bei andern Säugethieren (Maus, Ratte, Hund) verlassen die Fasern häufig die Capillaren, um gestreckten Weges zwischen den Leberzellen zur Peripherie des Läppchens zu ziehen.

Ausser diesem die Capillaren und Leberzellen stützenden Fasernetze kommen innerhalb der Leberläppchen noch andre Gebilde interessanter Natur vor, welche vorläufig kaum anders als bei dem Bindegewebe unterzubringen sind.

Ponfick [3] fand theils an den interlobulären Pfortaderzweigen, theils aufgelagert auf die intralobulären Capillaren rundliche, ovale oder unregelmässig gestaltete verzweigte Zellen, welche die merkwürdige Eigenschaft besitzen, in das Blut injicirten feinkörnigen Zinnober so massenhaft aufzunehmen, dass sie sich vollständig damit imprägniren. Diese Zellen sind wohl kaum identisch mit den von Ehrlich [4] in Begleitung der Interlobularvenen wie der Centralvene aufgefundenen, durch Dahlia färbbaren „Plasmazellen", dagegen

1 E. Fleischl, Arbeiten der physiologischen Anstalt zu Leipzig. 1875. Fig. 1—4 der zu der Abhandlung gehörigen Tafel.
2 Kupffer, Arch. f. microscop. Anat. XII. S. 356. 1876.
3 Ponfick, Arch. f. pathol. Anat. XLVIII. S. 1. 1869.
4 P. Ehrlich, Arch. f. microscop. Anat. XIII. No. 10. S. 376. 1877.

identisch mit den „Sternzellen" KUPFFER's [1], welche, ausschliesslich auf das Innere der Läppchen angewiesen, stets auf einer Seite in Contact mit einem Capillargefässe stehen, dessen Aussenfläche sich innig anschmiegend, auf der andern Seite sich an die nächst benachbarte Leberzelle anlegen und mit ihren feinen Fortsätzen nicht selten zwischen je zwei Leberzellen eindringen. PLATEN [2] beobachtete in denselben Zellen unter Umständen, z. B. bei fettreicher Nahrung, bei acuter Phosphorvergiftung, Ansammlungen zahlreicher Fetttröpfchen.

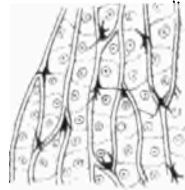


Fig. 63. KUPFFER's Sternzellen.

Ich würde bei diesen Bildungen nicht so ausführlich verweilen, wenn sie nicht ohne Zweifel zur Begrenzung eines wichtigen Systems von Hohlräumen in der Leber beitrügen, des Systems ihrer Lymphbahnen. Soweit dasselbe die Läppchen selbst betrifft, verdanken wir seine Kenntniss im Wesentlichen den aus LUDWIG's Laboratorio hervorgegangenen Untersuchungen von MAC GILLAVRY [3], E. FLEISCHL [4] und A. BUDGE. [5] Nach diesen Autoren sind die intralobulären Blutcapillaren von Lymphräumen umgeben, welche von den Wandungen dieser Capillaren selbst, dem sie begleitenden Bindegewebe und den benachbarten Leberzellen begrenzt werden. Eine Endothelbekleidung hat an denselben trotz der Angaben von KISSELEW [6] nicht nachgewiesen werden können. Es ist hiernach auch bei der Leber das für alle Drüsen (mit Ausnahme der MALPIGHI'schen Gefässknäuel) gültige Princip festgehalten, dass die secernirenden Apparate ihr Absonderungsmaterial nicht direct aus dem Blute, sondern aus der Lymphe beziehen. Die pericapillären Lymphräume gehen zunächst in Lymphcanäle über, welche innerhalb der Wandungen der Lebervenen- und feineren Pfortaderzweige gelegen sind (vasculäre Lymphgefässe), diese aber stehen mit Lymphgefässen in Verbindung, welche die interlobulären Pfortaderverzweigungen netzartig der Art umspinnen, dass sie die Leberläppchen allseitig nach Art eines Korbgeflechtes einhüllen, und ihrerseits wiederum theils in die Lymphgefässe des serösen Ueberzuges, theils in die grossen Gefässe des Hilus überführen. Es folgen also die Lymphbahnen der Leber den Blutbahnen, indem sie die Pfortaderäste begleiten, mit ihren Verästlungen in die

1 KUPFFER, Arch. f. microscop. Anat. XII. S. 353. 1876.
2 PLATEN, Arch. f. path. Anat. LXXIV. 1878.
3 MAC GILLAVRY, Sitzgsber. d. Wiener Acad. L. 1864. 28. April.
4 E. FLEISCHL, Arbeiten der physiologischen Anstalt zu Leipzig. S. 24. 1874.
5 A. BUDGE, Ebenda. 1875.
6 KISSELEW, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1869. S. 147.

Läppchen eintreten, hier die Capillaren einhüllen und andrerseits, sich in die Wand der Lebervenen eingrabend, mit diesen die Leber verlassen.

Bei pathologischen Lymphstauungen fand Biesiadecki [1] die pericapillären Lymphräume der Leberläppchen so erheblich erweitert, dass auf jedem Schnitte der Leber zwischen der Aussenfläche der Capillaren und den Leberzellen ein breiter Raum klaffte, welcher die Capillaren rings einscheidete. Mein geehrter College Ponfick hat mir ähnliche Präparate gezeigt, in welchen die Lymphräume mit einer gelblich glänzenden Masse erfüllt waren, offenbar geronnener Lymphe. Solche Fälle beweisen, dass die künstliche Injection in der That die wirklichen Lymphräume der Läppchen erfüllt und nicht etwa neue Bahnen eröffnet hat.

Wenn v. Wittich [2] von dem perivasculären Netze der Lebervenen- und Pfortaderstämmchen aus äusserst feine zierliche Ausläufer in die Leberläppchen zwischen Blutgefässe und Zellen eindringen sah, so stimmt diese Beschreibung selbstständiger intralobulärer Lymphcapillaren mit der gegebenen Darstellung nicht überein. Weitere Untersuchungen müssen über Wittich's Wahrnehmungen Aufklärung geben.

VIII. Nerven der Leber.

Sie stammen theils aus dem Plexus coeliacus, theils direct aus dem Vagus. In die für die Gallenblase und die grösseren Gallengänge bestimmten Verzweigungen sind sparsam Ganglienzellen eingeschaltet.

Ueber das Verhalten der Nervenfasern innerhalb der Läppchen herrschen noch Controversen. Nach Pflüger [3] sollen hier sehr zahlreiche, feine, markhaltige, durch Osmiumsäure sich schwärzende Fasern vorhanden sein, welche selten einzeln, meist in platten Stämmchen und Bündeln verlaufen, häufig sich theilen und durch Queranastomosen unter einander verbinden, schliesslich die (von Pflüger angenommenen) Membranen der Leberzellen durchbohren, um den Axencylinder in das Innere der Zelle eintreten zu lassen. Aus vielfacher Theilung des letzteren hervorgehende blasse Fäden setzen sich in Züge feinkörniger streifiger Massen innerhalb der Zelle fort. „Man könnte demgemäss sagen, dass die Leberzelle eine kernhaltige Anschwellung eines Nerven sei.“

Spätere Untersuchungen (Krause [4], Kupffer [5], Nesterowsky [6],

1 Biesiadecki, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-phys. Cl. LV. (1) S. 655. Taf. I. Fig. 4. 1867.
2 von Wittich, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1874. S. 914.
3 Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. II. 1869.
4 W. Krause, Allgemeine u. microscopische Anatomie. S. 228. Hannover 1876.
5 Kupffer, Arch. f. microscop. Anat. S. 538. 1876.
6 Nesterowsky, Arch. f. pathol. Anat. LXIII. S. 412. 1875.

KOLATSCHEWSKY[1]) haben PFLÜGER's Bilder nicht wieder gefunden. Die beiden letzteren Autoren beschreiben als Endigungen der Lebernerven marklose Fasern, die sich auf den Gefässen, namentlich den intralobulären Capillaren, netzartig ausbreiten. Nach KUPFFER gehören diese Netze aber dem Bindegewebe und den Netzen der Sternzellen an.

ZWEITES CAPITEL.

Die Bildung der specifischen Gallenbestandtheile.

I. Die specifischen Gallenbestandtheile (Gallensäuren und Gallenfarbstoff) werden in der Leber gebildet.

Obschon der in der Ueberschrift aufgestellte Satz sich allgemeinster Beistimmung erfreut, lässt es sich doch nicht verhehlen, dass manche von den Beweisen, welche für die Bildung der specifischen Gallenbestandtheile in der Leber selbst als gültig angesehen werden, bei ernsterer Prüfung noch Zweifeln Raum lassen, deren Beseitigung im Interesse einer völligen Sicherheit unserer Anschauungen wünschenswerth wäre.

Von vornherein ist zu bemerken, dass die Behauptung, die Leber sei der Bildungsherd für die specifischen Gallenbestandtheile, nicht so verstanden werden darf, dieselben könnten niemals ausserhalb derselben entstehen. CLOEZ & VULPIAN[2] wie VIRCHOW[3] fanden in den Nebennieren Gallensäuren; dass Gallenfarbstoffe fern von der Leber sich bilden können, wird später ausführlich besprochen werden.

1. Das der Leber zuströmende (Pfortader- resp. Leberarterien-)Blut enthält weder Gallensäuren noch Gallenfarbstoffe.[4]

In dieser Thatsache liegt einer der wesentlichen Gründe, die Bereitung jener chemischen Verbindungen in die Leber zu verlegen. Allein das rein negative Resultat aller Bestrebungen, im Pfortaderblute Gallenbestandtheile aufzufinden, ist auffallend genug, wenn man Folgendes erwägt.

Nach übereinstimmenden Angaben von BIDDER und SCHMIDT[5] und

---

1 KOLATSCHEWSKY, Arch. f. microscop. Anat. XIII. S. 417. 1877.
2 CLOEZ & VULPIAN, Compt. rend. 1857; Gaz. hebd. Nr. 38. S. 665. 1857.
3 VIRCHOW, Arch. f. pathol. Anat. XII. S. 48. 1857.
4 LEHMANN, Erdmann's Journ. f. pract. Chemie. LIII. S. 12. 1851.
5 BIDDER & SCHMIDT, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. S. 218. Mitau und Leipzig 1852.

von Hoppe-Seyler[1] werden sieben Achtel des gesammten 24stündigen Lebersecretes in dem Darme resorbirt. Ein Hund von 8 Kgrm. liefert nach dem letzteren Autor täglich 4 Grm. Gallensäuren, wovon also 3,5 Grm. in den Kreislauf übergehn. Geschähe dieser Uebergang in das Blut, sei es direct in das der Pfortader oder indirect durch den Chylus in das des allgemeinen Kreislaufes, auf ein Mal, so würde das Blut, da seine Menge (= $^1/_{13}$ des Körpergewichts) bei dem obigen Hunde 615 Grm. beträgt, 0,56 % an Gallensäuren enthalten müssen. Es vertheilt sich aber die Absonderung und Aufsaugung jener Gallensäuremenge auf 24 Stunden. Bei gleichmässig anhaltender Absonderung würden stündlich 0,15 Grm. zur Resorption gelangen, das Blut würde 0,024 % enthalten. Nach Friedländer[2] kann man aus 100 Grm. Blut eine Menge von nur 0,0075 Grm. glycocholsauren Natrons, die man hinzugesetzt hat, mit Sicherheit wieder gewinnen, nach Neukomm[3] noch 0,06 Milligrm. mittelst der von ihm modificirten Pettenkofer'schen Probe mit Sicherheit erkennen.

Unter diesen Umständen bleibt es befremdlich genug, dass niemals der Nachweis von Gallensäuren im normalen Blute gelungen ist. In meinem Institute hat Herr Dr. Köbner ebenfalls nur negative Resultate erhalten. Vollends da Tappeiner[4] im Chylus des Hundes bei Verarbeitung von 150 Ccm. mit Bestimmtheit Gallensäuren auffand, wo sie bisher ebenfalls vermisst wurden, da ferner Naunyn[5], Vogel[6], Höne und Dragendorff[7] constant im normalen menschlichen Harne Gallensäuren nachwiesen, letzterer Forscher durch Reindarstellung derselben, — bleibt die angebliche Nichtexistenz der Gallensäuren im Blute ein weiter aufzuklärender Punkt.

Zweifel werden auch dadurch erregt, dass der Gehalt des Blutes an Gallensäuren nur ein ganz ausserordentlich geringer zu sein braucht, um die Ausfuhr aus der Leber zu decken. Denn nach einer weiter unten genauer zu begründenden Schätzung fliessen durch die Leber eines Hundes von 8 Kgrm. täglich zwischen 14000 und 15000 Grm. Blut. Diese brauchten an Gallensäuren noch nicht 0,003 % zu ent-

1 Hoppe-Seyler, Arch. f. pathol. Anat. XXVI. S. 535. 1863.
2 Friedländer, Angabe bei Huppert, Wagner's Arch. d. Heilkunde. V. S. 239. 1864.
3 Neukomm, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1860.
4 Tappeiner, Sitzgsber. d. bayr. Acad. LXXVIII. 1878. 4. April.
5 Naunyn, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1868. S. 401.
6 Vogel, Maly's Jahresber. für 1872. S. 243.
7 Joh. Höne, Ueber die Anwesenheit von Gallensäuren im normalen Harne. Diss. Dorpat 1873. Dragendorff schätzt die Menge der Gallensäuren in 100 Liter menschlichen Harnes zu 0,7—0,8 Grm.

halten, um den Anforderungen des 24stündigen Lebersecretes gerecht zu werden.

2. Nach Exstirpation der Leber häufen sich im Blute Gallenbestandtheile nicht an, wohl aber nach Unterbindung des Duct. choledochus.

Da die Untersuchung normalen Blutes auf Gallensäuren kein vollständig vertrauenswerthes Resultat liefert, ist es erwünscht, den aus derselben hergenommenen Beweis für die Bildung der Gallenbestandtheile in der Leber auf anderm Wege verstärkt zu sehen.

Joh. Müller[1], Kunde[2] und Moleschott[3] exstirpirten Fröschen die Leber. War sie nur Excretions-, nicht Bereitungsstätte für die Gallenbestandtheile, so musste mit der Zeit eine Anhäufung derselben im Körper nachweisbar sein. Alle drei Beobachter erhielten negative Ergebnisse, trotzdem dass Moleschott's Frösche die Operation zum Theil 15—21 Tage überlebten. Bemerkenswerth ist Kunde's Angabe, dass das alkoholische Blutextract entleberter Frösche grün war und der Abdampfrückstand desselben mit Salpetersäure roth wurde. Nach dieser Beobachtung meint Kunde, im Blute sei wahrscheinlich ein Pigment — wenn schon nicht Gallenfarbstoff — vorhanden, welches durch die Leber continuirlich ausgeschieden werde. Füge ich den obigen Angaben hinzu, dass nach Unterbindung des Choledochus bei Fröschen, wie Dr. Köbner in meinem Institute fand, nach einigen Tagen Gallensäuren im Blute nachweisbar werden (was bei Säugethieren lange beobachtet, von Leyden[4] aber bezüglich der Frösche bezweifelt worden ist), so scheint damit ein Beweis für die Bildung der Gallensäuren in der Leber gesichert.

3. Pathologische Beobachtungen.

Da es unmöglich ist, an Säugethieren Leber-Exstirpationen vorzunehmen, werden für die Frage nach dem Bildungsorte der Gallenbestandtheile Erkrankungen der Leber von Interesse, bei welchen die Absonderung derselben vollkommen aufgehoben ist, ohne dass eine Anhäufung von Gallenbestandtheilen im Blute oder ein Uebergang derselben in den Harn stattfindet.

So berichtet Frerichs einen Fall von hochgradiger Fettleber, in welchem zum Beweise gänzlicher Störung der Secretion der Darminhalt

1 Joh. Müller, Lehrbuch der Physiologie. 4. Aufl. I. S. 131. 1844.
2 Kunde, De hepatis ranarum exstirpatione. Berolini 1850.
3 J. Moleschott, Vierordt's Arch. f. physiol. Heilkunde. XI. S. 479. 1852.
4 E. Leyden, Pathologie des Icterus. S. 19. Berlin 1866.
5 Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. I. S. 86. Braunschweig 1858.

blass, die Gallenblase leer, der Inhalt der Gallengänge nur grauer Schleim war und trotzdem die Haut kreideweiss, der Harn frei von Gallenbestandtheilen blieb.

4. Directe Beobachtungen an den Leberzellen.

Auch von denjenigen Forschern, welche die Leber als gallenbildendes Organ ansehen, bezweifeln doch mehrere, dass die chemischen Heerde dieser Thätigkeit die Leberzellen seien.

Cl. Bernard sieht in ihnen nur den Ort der Glycogenbildung, nicht der Gallenbildung. Denn beide chemischen Acte fallen nach ihm zeitlich oder selbst räumlich auseinander [1]. Bei Säugethieren erreicht die Zuckerbildung 3—4 Stunden nach der Nahrungsaufnahme ihr Maximum, die Gallenbildung erst viel später. — Bei Limax flava, wo der Choledochus in den Magen selbst einmündet, befindet sich in dem letzteren nach längerer Nüchternheit braune, zuckerfreie Galle, gegen Ende der Magenverdauung dagegen eine farblose zuckerhaltige Flüssigkeit, welche so reichlich abgesondert wird, dass schliesslich Gallengänge und Leber strotzend mit derselben erfüllt sind. Nach Resorption derselben tritt von Neuem Gallenabsonderung ein. — Bei vielen Insecten münden die Galle bereitenden, stets zuckerfreien Schläuche in das untere Ende des Chylusmagens. Zucker wird von besonderen Zellen in den Darmwandungen gebildet, welche den Leberzellen der Säuger ähnlich seien. Cl. Bernard schliesst aus diesen Beobachtungen, dass auch bei der letzteren Thierclasse Gallen- und Glycogenbildung an verschiednen Orten geschehen. Da die letztere nachweislich in den Leberzellen stattfinde, sei die Stätte der ersteren noch zu bestimmen.

Henle gelangte aus anatomischen Gründen zu ähnlichen Vermuthungen wie Cl. Bernard [2]: er sieht in den Leberzellen die Werkstatt der Zuckerbildung, in den sogenannten Gallengangdrüsen die der Galle. Neuerdings meint Ch. Légros [3] die Galle bereitenden Elemente in den intralobulären Gallencapillaren suchen zu müssen, deren Zusammensetzung aus Endothelzellen er gefunden haben will, während er mit allen Andern die Glycogenbildung in die Parenchymzellen der Leber verweist. — Dass in der That zwischen Gallen- und Zuckerbildung eine gewisse Unabhängigkeit besteht, geht daraus hervor, dass bei dem Bernard'schen Diabetesstich Steigerung der Gallenabsonderung nicht beobachtet wird [4].

Gegenüber solchen Zweifeln sind directe Beweise für die Betheiligung der Leberzellen an der Bildung der Gallenbestandtheile erwünscht. Microchemisch lassen sich in ihnen bei den Wirbelthieren

---

1 Cl. Bernard, Leçons de physiol. experim. Cours du semestre d'hiver. p. 93 u. fg. 1854—55; Leçons sur les propriétés physiologiques et les alterations pathologiques des liquides de l'organisme. p. 211. Paris 1859.

2 J. Henle, Eingeweidelehre. S. 211. Braunschweig 1866. Nach Henle haben schon früherhin Handfield Jones und Morel den gleichen Gedanken geäussert.

3 Ch. Légros, Journ. d. l'anat. et d. l. physiol. 1874. p. 137.

4 Versuche von A. Freundt & L. Graupe, Studien des physiologischen Instituts zu Breslau. II. S. 68. 1863.

weder Gallensäuren noch Farbstoffe nachweisen, so lange die Leber sich im normalen Zustande befindet.

Hier und da findet man allerdings in den Zellen braune Pigmentkörnchen, die mit Salpetersäure aber nicht die Gmelin'sche Reaction geben, sondern entweder gar keine Farbenveränderung zeigen oder einfach roth werden. — Kühne [1] gewann Bilirubin aus den Leberzellen, indem er die Drüse durch Wasserinjection entblutete, durch Kneten in einem Tuche die Zellen von den Gefässen u. s. f. befreite und die auf einem Filter gesammelten Zellen angesäuert mit Chloroform behandelte. Allein es ist doch fraglich, ob der Farbstoff nicht erst während der vorbereitenden Operationen aus den Gallenwegen in die Zellen diffundirt ist.

Dass bei länger währenden pathologischen Gallenstauungen innerhalb der Leberzellen oft Gallenpigment angetroffen wird, ist eine für unsere Frage nicht verwendbare Thatsache: es findet zweifellos Imbibition der Zellen von den Gallencapillaren aus statt. Auffallender Weise werden bei solchen Stauungen vorzugsweise die centralen Zellen der Läppchen pigmenthaltig, — während fetthaltige Zellen immer vorzugsweise an der Peripherie der Läppchen gelagert sind [2].

Dagegen würden Beobachtungen, welche zuerst H. Meckel an gewissen Wirbellosen angestellt hat, den unmittelbaren Beweis für die Bildung von Gallenbestandtheilen innerhalb der Zellen liefern, wenn man wirklich die untersuchten Organe als Lebern und das in ihren Zellen anzutreffende Pigment als Gallenpigment ansehen darf.

H. Meckel [3] sah bei gewissen Mollusken in einer Art von Leberzellen Fett, in einer andern Art eine braune, mit Mineralsäuren sich grün färbende Substanz in Gestalt von Kügelchen auftreten, neben welchen ein eigenthümliches, anfangs mit einer hellgelblichen Flüssigkeit erfülltes Secretbläschen sichtbar wird. Allmählich verschwinden die Pigmentkügelchen in der Zellsubstanz, während in dem sich mehr und mehr ausdehnenden Secretbläschen Klümpchen braunen Pigmentes sich anhäufen. — Allein das Pigment der Molluskenleber giebt nicht die Gmelin'sche Reaction [4], stimmt spectroscopisch nicht mit dem Gallenfarbstoff der Wirbelthiere überein [5], löst sich leicht in Wasser und fetten Oelen und ist (bei Mytilus) identisch mit dem in den Kiemen, den Eierstöcken, dem Mantel vorkommenden Farbstoffe. Auch enthält die Molluskenleber keine Gallensäuren [6], dagegen bildet die Leber vieler Mollusken nach Krukenberg [7] neben diastatischem Fermente Pepsin und Trypsin. Es zeigt die sog. Leber der Mollusken

1 W. Kühne, Physiologische Chemie. S. 88. Leipzig 1868.

2 Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. I. S. 104. Braunschweig 1858.

3 H. Meckel, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1846. S. 1. — Leydig (Lehrbuch der Histologie. S. 336. Frankfurt 1857) bezweifelt, dass es sich bei der Beobachtung Meckel's um zwei verschiedne Arten von Zellen handle. Wo Fett in denselben auftrete, sei es nur Vorläufer der Gallenbestandtheile.

4 Cadiat, Gaz. méd. d. Paris. p. 283. 1877.

5 Krukenberg, Kühne's Unters. aus dem physiol. Institut zu Heidelberg. II. S. 1. 1878.

6 Voit, Ztschr. f. wiss. Zool. X. S. 470. 1860.

7 Krukenberg, Unters. d. physiol. Inst. zu Heidelberg. II. S. 4. 1878.

also so viele Verschiedenheiten von der Leber der Wirbelthiere, dass es fraglich erscheint, ob Beobachtungen über die Bildung ihres eigenthümlichen Farbstoffes Rückschlüsse auf die Bildung des von jenem verschiedenen Gallenpigmentes in der Wirbelthierleber gestatten. Ganz ähnliche Bedenken gelten bezüglich der Beobachtungen MECKEL's an der Leber von Astacus, da diese ein saures Secret liefert, welches diastatisches Ferment, Pepsin, Trypsin und ein Neutralfette zersetzendes Ferment enthält [1].

Unläugbar steht es hiernach um directe Beweise für die Bildung der specifischen Gallenbestandtheile in den Leberzellen bisher schlecht. Um dennoch an derselben festzuhalten, muss man auf allgemeinere Gesichtspuncte zurückgehen. Entstehen jene Substanzen wirklich in der Leber und nicht im Blute, so können unmöglich weder die Divertikel der Gallengänge, wie HENLE wollte, für ihre Bildung in Anspruch genommen werden, da sich ja Galle bis in die feinsten Gallenwege verfolgen lässt, noch die Wandung dieser letzteren, da sie eine einfache structurlose Haut darstellt, eine Cuticularausscheidung der Zellen, die schwerlich irgendwelcher verwickelteren Stoffwechselfunctionen fähig ist. Es bleiben also nur die Leberzellen als verwerthbare Elemente übrig. Wenn sie im normalen Zustande Gallenbestandtheile nicht enthalten, so folgt daraus noch nicht, dass sie dieselben auch nicht bilden, denn es kann, wie in andern Drüsen, jede Spur in der Zelle gebildeten Secretbestandtheiles sofort aus der Zelle ausgeschieden werden. Endlich aber spricht für die active Rolle der Zellen bei der Gallenbereitung die oben erwähnte Thatsache, dass um die Zeit der lebhaftesten Secretion die Zellen eine vollkommen andere microscopische Beschaffenheit zeigen, als um die Zeit der verhältnissmässigen Ruhe des Absonderungsorganes.

II. Welches Blutgefäss unterhält die Gallenabsonderung?

Die Sonderstellung, welche die Leber durch ihre doppelte Versorgung mit dem Blute einer Arterie und einer Vene einnimmt, hat von jeher die Frage nahe gelegt, ob beide Gefässe, ob nur eines derselben, und welches, die Gallenabsonderung unterhalte. Theils das Verhältniss der Blutmengen, welche Pfortader und Leberarterie führen, theils die anatomische Verbreitung der Capillarbezirke beider Gefässe in der Leber legen ein schweres Gewicht für die Pfortader als eigentlich secretorisches Gefäss in die Wagschale. Ueberlegt man indess, dass das Blut der Arterie, nachdem es in den zugehörigen Capillargebieten venös geworden, ebenfalls in die den Läppchen zu-

1 HOPPE-SEYLER, Arch. f. d. ges. Physiol. XIV. S. 395. 1876. — KRUKENBERG, Unters. d. physiol. Inst. zu Heidelberg. I. S. 331. 1878.

strebenden interlobulären Pfortaderzweige fliesst, so kann die Möglichkeit einer Fortdauer der Absonderung nach Verschliessung der Pfortader nicht von vornherein bestritten werden. Directe Versuche haben früherhin zu mannigfachen Controversen geführt, die heute als erledigt betrachtet werden dürfen. Im Laufe der Zeit machten sich folgende Anschauungen geltend.

1. Die Pfortader allein genügt zur Unterhaltung der Absonderung.

Auf dem Wege des Versuches soll bereits MALPIGHI festgestellt haben, dass nach Unterbindung der Leberarterie die Gallenabsonderung ungestört fortdauert. Doch habe ich mich in seinen Werken vergeblich nach einer bezüglichen Stelle umgesehn.[1] Spätere Beobachtungen rühren von SIMON[2], von SCHIFF[3] u. A. her.

SIMON beobachtete bei Tauben nach Unterbindung der Gallengänge Anstauung des Secretes in der Leber, die sich in Grünfärbung ihrer Oberfläche und Ausscheidung von Gallenpigment durch die Nieren kund gab. Dieselben Erscheinungen traten ein, wenn ausser den Gallengängen die Leberarterie unterbunden wurde, während bei gleichzeitiger Schliessung der Pfortader die Leber erblasste und die Absonderung stockte. — SCHIFF[3] sah bei Säugethieren aus der Unterbrechung aller arteriellen Bahnen zur Leber (Unterbindung der Art. coeliaca und diaphragmatica inferior) keine merkliche Beeinträchtigung der Gallenabsonderung hervorgehen.

Während aus derartigen Versuchen die Entbehrlichkeit der Arterie für die Absonderung gefolgert wurde, stellten andere Forscher den Satz auf:

2. Die Leberarterie allein unterhält die Absonderung.

Diese Behauptung gründete sich zunächst auf pathologisch-anatomische Beobachtungen. Einerseits wurden einige Fälle bekannt, in welchen die Pfortader unter Vermeidung der Leber direct in die untere Hohlvene einmündete, andrerseits Fälle, in welchen sie in Folge von Entzündung vollständig thrombosirt gefunden wurde, ohne dass die Gallenabsonderung durch beiderlei Abnormitäten gelitten hatte.

Der am häufigsten citirte Fall abnormen Pfortaderverlaufes von ABERNETHY[4] betrifft ein Kind, bei welchem die in normaler Weise zusammengesetzte Pfortader nahe der rechten Nierenvene in die untere

---

1 MALPIGHI wird von LONGET, MILNE-EDWARDS u. A. citirt; es scheint aber hier ein Irrthum vorzuliegen.

2 SIMON, Journ. d. progrés d. sc. et inst. med. VII. 1828. — Cf. MILNE-EDWARDS, Leçons etc. VI. p. 466. — ROBIN, Journ. d. l'anat. et d. l. physiol. I. p. 558. — LONGET, Traité de physiologie. 3. Aufl. II. p. 306.

3 SCHIFF, Schweiz. Ztschr. f. Heilk. I. S. 1.

4 ABERNETHY, Philos. Transact. I. p. 61. 1793.

Hohlvene sich ergoss. Die Leberarterie war ungewöhnlich weit, die Blase voll tiefbrauner Galle, der Darm stark gallig gefärbt. Für die Beurtheilung der Rolle der Arterie unter normalen Verhältnissen ist dieser Fall ungeeignet. Denn später hat KIERNAN [1] an derselben Leber, entgegen den Angaben von ABERNETHY, alle interlobulären Pfortaderzweige als Fortsetzungen der obliterirten Nabelvene vorhanden und für Blut durchgängig, die interlobulären Arterien aber ungewöhnlich stark entwickelt gefunden. Das Blut der letzteren hat sich offenbar nach Speisung des zugehörigen Capillarbezirkes in die interlobulären Pfortaderzweige ergossen, so dass die Leberläppchen mit ausreichenden Mengen venösen Blutes versehen worden sind. Einen ganz ähnlichen Fall hat LAWRENCE erwähnt und später WILSON genauer beschrieben [2].

Eine Zusammenstellung von 34 Fällen von Pfortaderobliteration bei fortbestehender Gallenabsonderung rührt von GINTRAC [3] her.

Ein Verständniss der letzteren Beobachtungen haben Versuche über künstlichen Pfortaderverschluss eröffnet.

Geschieht derselbe plötzlich durch Ligatur, so sterben die Thiere nach übereinstimmender Angabe aller Beobachter so bald, dass eine Controlle der Gallenabsonderung nicht mehr möglich ist. Wenn MOOS [4] 4 Kaninchen 16—29 Stunden hat leben sehen, so ist ohne Zweifel ein Theil der Pfortader offen geblieben.

Führt man dagegen nach ORÉ [5] allmähliche Obliteration des Pfortaderstammes dadurch herbei, dass man um denselben eine lockere Fadenschlinge legte, welche nach 5—6 Tagen wieder entfernt wird, so überleben Hunde die Operation zum Theil lange Zeit. Bei ihrer Tödtung fand ORÉ zwar das Volumen der Leber verkleinert, ihr Aussehen blass, aber die Gallenabsonderung hatte, in Uebereinstimmung mit den Fällen von GINTRAC, keine Unterbrechung erlitten, so dass ORÉ den Nachweis, die Absonderung geschehe auf Kosten des Arterienblutes, mit Evidenz geführt zu haben vermeinte.

Allein schon KÜTHE [6] vermuthete, dass der allmähliche Eintritt des Pfortaderverschlusses dem Venenblute die Eröffnung neuer Bahnen zur Leber ermöglicht habe, eine von SCHIFF [7] durch vielfache Versuche bestätigte Voraussetzung. Letzterer sah bei nach ORÉ's Vor-

---

1 KIERNAN, Philos. Transact. II. p. 758. 759. 1833.

2 LAWRENCE, Medico-chirurgical transact. XI. p. 174. London 1814. — KIERNAN, Philos. Transact. II. p. 760. 1833.

3 GINTRAC, Journal de médecine de Bordeaux. Janvier, Fevrier, Mars 1856; Journ. d. l'anat. et d. l. physiol. I. p. 562. 1864.

4 MOOS, Untersuchungen und Beobachtungen über den Einfluss der Pfortaderentzündung auf die Bildung der Galle und des Zuckers in der Leber. Leipzig und Heidelberg 1859.

5 ORÉ, Journ. de l'anat. et d. l. physiol. I. p. 565. 1864.

6 KÜTHE, Heinsius' Studien des physiologischen Instituts zu Amsterdam. S. 32. Leipzig und Heidelberg 1861.

7 SCHIFF, Schweiz. Ztschr. f. Heilkunde. I. S. 1.

gange operirten Hunden in den oberhalb der thrombosirten Stelle offen gebliebenen Theil der Pfortader eine Reihe ungewöhnlich erweiterter Venenstämmchen einmünden: 1. Aus den Venen des gemeinschaftlichen Gallenganges und des Leberligamentes herkommende Stämmchen, welche deutlich mit Magenvenen communicirten; 2. Venen der Gallenblase und des D. cysticus. 3. Einen aus der V. cruralis und epigastrica entspringenden Stamm, welcher auf der Innenfläche der Linea alba verlief und vermittelst des obersten offen gebliebenen Theiles der Nabelvene sich mit der Pfortader in Communication setzte.

Somit lassen sich weder die pathologisch-anatomischen Beobachtungen, noch die an dieselben anschliessenden Versuche zum Beweise dafür verwerthen, dass die Leberarterie hinreichendes Material für die Gallenbildung herbeischaffe.

3. Sowohl die Leberarterie als die Pfortader sind für die dauernde Unterhaltung der Gallenabsonderung nothwendig.

Eine Reihe von Forschern nahm ein Zusammenwirken beider Gefässe für die Absonderungsverrichtungen der Leber an. Doch wurde die Art dieser Cooperation in sehr verschiedener Weise aufgefasst.

Kottmeier [1] schloss aus wenig beweiskräftigen Versuchen an Fröschen und Kaninchen nur im Allgemeinen auf eine Beziehung der Leberarterie zur Absonderung, ohne die Art derselben genauer zu definiren. — Küthe [2] hielt die Arterie für das ernährende Gefäss der Leberzellen und deshalb für indirect an der Secretion betheiligt, ohne in ausführlicher mitgetheilten Versuchen die Beweise dafür zu liefern. Genauer definirte auf Grund einer originellen Versuchsmethode Chrzonszczewski [3] die Rolle der beiderlei Gefässe. Er machte die für vielerlei Fragen folgenreiche Entdeckung, dass in das Blut injicirtes indigschwefelsaures Natron massenhaft in die Gallencapillaren übergeführt und dadurch eine vollständige Injection derselben auf natürlichem Wege erzielt wird. Wenn er diesen Versuch nach Unterbindung der Pfortader anstellte, füllten sich nur die Gallencapillaren in dem centralen Bereiche, nach Verschliessung der Leberarterie dagegen die Capillaren im peripherischen Bezirke der Leberläppchen. Aus diesen Wahrnehmungen folgerte Chrzonszczewski, dass zwar sowohl die Leberarterie, als die Pfortader an der Absonderung betheiligt seien, dass aber die erstere vorzugsweise das centrale, die letztere das peripherische Gebiet des intralobulären Absonderungsapparates mit Material für die Secretion versehe. Allein Cohnheim und Litten [4]

1 Kottmeier, Zur Function der Leber. Würzburg 1857.
2 Küthe, Heinsius' Studien des physiologischen Instituts zu Amsterdam. S. 20 u. fg. 1861.
3 Chrzonszczewski, Arch. f. pathol. Anat. XXXV. S. 135. 1866.
4 Cohnheim & Litten, Arch. f. pathol. Anat. LXVII. S. 153. 1876.

haben später gezeigt, dass die centrale Absonderung nach Unterbindung der Pfortader nicht sowohl durch die Leberarterie, als durch einen von der untern Hohlvene her auf den Bahnen der Lebervenen bis in das intralobuläre Blutcapillarnetz erfolgenden Rückstau von Blut zu erklären sei. Somit geben die bestechenden Beobachtungen CHRZONSZCZEWSKI's über die Rolle der Leberarterie keinen Aufschluss.

Nach so vielen Schwankungen der Anschauungen haben Versuche von SCHMULEWITSCH und von ASP[1] den Grund zu sicheren Schlüssen gelegt. Sie fanden: 1. dass nach Unterbindung der Leberarterie (nebst der Art. hepato-duodenalis, deren gleichzeitiger Verschluss nothwendig ist, wenn die arterielle Blutzufuhr zur Leber vollständig aufgehoben werden soll) die Pfortader allein die Secretion in normalem Umfange unterhält; 2. dass nach Schliessung des einen Leberlappen speisenden Pfortaderastes der denselben Lappen versorgende Arterienast für sich die Absonderung vermittelt, wobei freilich die Grösse derselben ungemein sinkt.

Die obigen Versuche wurden beim Kaninchen an den Blutgefässen und dem Gallengange eines einzelnen Leberlappens angestellt. Die Unterbindung des Pfortaderstammes führt bekanntlich baldigen Tod herbei, während die Schliessung eines einzelnen Zweiges den Kreislauf durch den offen bleibenden Theil des Pfortadergebietes in einer für das Leben des Thieres ausreichenden Weise bestehen lässt. Man darf aber, wie ASP mit Recht bemerkt, aus den mitgetheilten Ergebnissen nicht schliessen, dass Blut von arteriellen Eigenschaften für die Secretion geeignet sei, denn das Blut der Leberarterie wird venös, bevor es unter Vermittlung der interlobulären Pfortaderverzweigungen in das intralobuläre Capillarnetz gelangt.

Es reicht also die durch die Arterie zugeführte Blutmenge zwar für die Unterhaltung geringgradiger Absonderung aus; aber damit ist die functionelle Rolle jenes Gefässes noch nicht ausreichend gekennzeichnet. Da dasselbe die Gallenblase, die Gallengänge und ganz namentlich auch die interlobulären Pfortaderäste durch ihre Vasa nutritia mit ernährendem Blute versorgt, müssen nach Beseitigung des arteriellen Zuflusses die Wandungen jener Apparate absterben. Damit treten Gerinnungen in den Pfortaderästen ein, welche zu localen Circulationsstörungen und dadurch zu Necrosen führen. So erklärt es sich, dass mehrere Beobachter, wie KOTTMEIER, BETZ[2], COHNHEIM und LITTEN, einige Zeit nach Unterbrechung der arteriellen Circulation in der gesammten Leber oder in einem Lappen derselben gangränöse Processe im Leberparenchym eintreten sahen, mit welchen die Absonderung natürlich sinkt und schliesslich ganz aufhört.

1 ASP, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Math.-phys. Cl. 1873. 26. Juli.
2 W. BETZ, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturw. Cl. XLVI. S. 238. 1862.

III. Welche Blutbestandtheile liefern das Material für die Gallenabsonderung.

1. *Vergleichende Untersuchungen des Pfortader- und des Lebervenenblutes.*

Ueber die Frage, welches Blutgefäss die Gallenabsonderung unterhalte, hinausgehend, hat man den Versuch gemacht, zu ermitteln, welche Bestandtheile des Blutes in der Leber für die Bildung des Secretes verwerthet werden. Eine Beantwortung, so scheint es beim ersten Anblicke, würde gegeben sein, wenn es gelänge, die Menge und Zusammensetzung der in der Zeiteinheit der Leber zuströmenden und sie verlassenden Flüssigkeiten, also des Pfortader- und Arterienblutes einerseits, des Venenblutes und der Lymphe andrerseits, quantitativ zu bestimmen. Das Deficit an Substanzen, welches letztere Flüssigkeiten gegenüber den ersteren aufweisen, muss in der Leber verschwunden, also zur Bildung ihres Secretes verwandt worden sein, wenn man annehmen darf, dass die chemische Zusammensetzung des Organes selbst für die Zeit der Untersuchung constant geblieben ist.

Die Ausführung eines derartigen Untersuchungsplanes stösst auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Eine Annäherung an denselben ist gesucht worden, indem man die quantitative Zusammensetzung des Pfortader- und des Lebervenenblutes verglich, von der Voraussetzung ausgehend, dass das Arterienblut und die Lymphe ihrer Menge nach gegen das Pfortader- und Lebervenenblut hinreichend zurückträten, um durch ihre Vernachlässigung das analytische Bild der chemischen Stoffbewegung in den durch die Leber strömenden Flüssigkeiten nicht wesentlich zu trüben.

Ueberlegt man aber, dass die Leberarterie allein genug Blut liefert, um die Gallenabsonderung, wenn auch in verlangsamtem Tempo, zu unterhalten, so wird die Berechtigung der obigen Voraussetzung doch in hohem Grade zweifelhaft.

Immerhin würde mit einer genauen vergleichenden Analyse des Pfortader- und Lebervenenblutes, welche sich auf die einzelnen Bestandtheile des Plasmas und der Körperchen erstreckte, doch der Anfang einer Kenntniss der chemischen Oeconomie in der Leber gegeben sein, — wenn anders wir eine solche Analyse besässen oder mit erforderlicher Genauigkeit zu beschaffen Aussicht hätten. Die meisten der vorhandenen Analysen beruhen noch auf der Annähe-

rungsmethode von C. Schmidt[1], welche den wirklichen Erfordernissen zu entsprechen weit entfernt ist.

Und doch hatte Lehmann[2] den bis vor Kurzem wenig erschütterten Glauben erweckt, durch Vergleich des Pfortader- und Lebervenenblutes die wesentlichen Materialien für die Gallenbildung aufgedeckt zu haben; seine Angaben sind vielfach wiederholt worden.

Seine überraschende Behauptung, dass der Faserstoff des Pfortaderblutes wesentliches Material für die Bildung der stickstoffhaltigen Paarlinge der Cholalsäure (Glycocoll und Taurin) sei, gründete sich auf den angeblichen Mangel der Gerinnbarkeit des Lebervenenblutes gegenüber der normalen Gerinnungsfähigkeit des Pfortaderblutes, was in der Sprache der damaligen Anschauungen auf den Verlust des gesammten Faserstoffes während des Durchganges des Blutes durch die Leber bezogen wurde. Allein das Blut der Lebervene ist ebenso gerinnbar, wie das der Pfortader.

Bereits Schiff[3] sah das Lebervenenblut von Fröschen und vielen Säugethieren gerinnen. Später fand David[4] das Lebervenenblut von Hunden und Katzen, wenn es den betäubten Thieren während des Lebens entnommen wurde, kaum langsamer gerinnbar, als das Pfortaderblut; nur selten hielt es sich 10 Minuten lang flüssig. Wurde es jedoch, wie in Lehmann's Versuchen, erst einige Zeit nach dem Tode gewonnen, so erschien die Gerinnung verzögert und fiel unvollständig aus, namentlich bei Pferden. Zusatz von wenig Rindsblut bewerkstelligte schnelle Gerinnung; es fehlte also gelöstes Paraglobulin (oder Gerinnungsferment). Denn obschon in frischem Lebervenenblute sogar in grösserer Menge, als in dem Pfortaderblute enthalten, wird dasselbe während des postmortalen Aufenthaltes des Blutes in der Leber theils in Folge des sehr hohen Kohlensäuregehaltes des Blutes, theils in Folge der schnell eintretenden Säuerung des Leberparenchyms zum grössten Theile ausgefällt. Unter möglichster Beseitigung der Gerinnungshindernisse gewann David aus dem Lebervenenblute sogar etwas mehr Fibrin, als aus dem Pfortaderblute (dort 6—8 p. m., hier 2—4,5 p. m.).

So wenig sich Lehmann's Angaben über die Gerinnungsfähigkeit, so wenig haben sich seine schon von vornherein unglaublichen Angaben über den angeblich enormen Wasserverlust des Blutes in der Leber bestätigt.

Der Gehalt des Blutes der Pfortader und der Lebervene an Wasser und festen Bestandtheilen beträgt im Mittel der Analysen von

1 C. Schmidt, Charakteristik der epidemischen Cholera. S. 16. Leipzig und Mitau 1850.

2 Lehmann, Erdmann's Journ. f. pract. Chemie. LIII. S. 205. Leipzig 1851; Derselbe, Ebenda. LXVII. S. 321. 1856. Beide Abhandlungen sind auch in den Berichten d. sächs. Ges. d. Wiss. erschienen.

3 M. Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. S. 14. Würzburg 1859.

4 David, Ein Beitrag zur Frage über die Gerinnung des Lebervenenblutes. Dorpat 1866.

	Pfortader		Lebervene	
	Wasser	Feste Theile	Wasser	Feste Theile
LEHMANN	79,2	20,6	71,8	28,0
FLÜGGE[1]	76,4	23,5	76,6	23,2
DROSDOFF[2]	75,9	23,9	77,1	22,7

Nach LEHMANN sinkt also der Wassergehalt, nach DROSDOFF steigt er, nach FLÜGGE bleibt er unverändert. — Der colossale Wasserverlust des Pfortaderblutes (nach LEHMANN von 7,4%) ist schlechterdings unmöglich, wenn man Folgendes in Betracht zieht. Ein Hund von 8 Kgrm. besitzt 615 Gr. Blut; sein Kreislauf dauert 13 Secunden. Die Leber beziffert sich bei Hunden im Mittel mit 1/28 des Körpergewichtes. Folglich würden durch die Leber, einen gleichmässig auf den ganzen Körper vertheilten Blutstrom vorausgesetzt, in 13 Sec. 615/28 = 22 Grm. Blut strömen, d. h. in 24 Stunden 146 212 Grm.[3] Diese müssten bei einem Wasserverluste von 7,4% in 24 Stunden nicht weniger als 10 819 Grm. Wasser abgeben! Die 24stündige Gallenmenge würde bei einem Hunde von 8 Kgrm. nach den Ergebnissen von BIDDER und SCHMIDT an Hunden mit temporären Fisteln 105 Grm., nach den Ergebnissen von KÖLLIKER und MÜLLER 261,6 Grm. (mit 9,028 Grm. festen Rückstandes) betragen. Die Galle nur als Wasser veranschlagt, würde diese 0,071 resp. 0,18% der die Leber durchströmenden Gesammtblutmenge betragen, wenn man die obigen Zahlen von BIDDER und SCHMIDT resp. KÖLLIKER und MÜLLER zu Grunde legt.

Die festen Gallenbestandtheile betragen bei dem obigen Hunde für 24 Stunden rund 8 Grm. Die Blutmenge von 146 212 Grm. führt durch die Leber bei einem Procentgehalte des Pfortaderblutes von rund 24% (DROSDOFF) eine Gesammtsumme von 35 090 Grm. fester Substanz. Die feste Galle macht also nur 0,022% der festen Blutbestandtheile aus.

Nach diesen Ueberlegungen scheint die früher gehegte Hoffnung vernichtet, in der quantitativen Zusammensetzung des Pfortader- und Lebervenenblutes eine Auskunft über das zur Gallenbildung verwerthete Material an Blutbestandtheilen zu finden, wenn man die Fehlergrenzen der Blutanalyse und die beim Auffangen beider Blutarten unvermeidlichen Fehler berücksichtigt — ein Schluss, der mit den resultatlosen Analysen FLÜGGE's und seinen daran geknüpften Betrachtungen vollkommen übereinstimmt. Ich würde mich bei diesen

1 FLÜGGE, Ztschr. f. Biologie. XIII. S. 133. 1877.
2 DROSDOFF, Hoppe-Seyler's Ztschr. f. physiol. Chemie. I. S. 233. 1877—78.
3 Die Leber besitzt einen grösseren Blutreichthum als viele andre Körpertheile (Bindegewebe, Knochen u. s. f.) Die durchströmende Blutmenge dürfte daher eher zu niedrig, als zu hoch geschätzt sein. Die Ziffer von 22 Grm. in 13 Sec. oder 1,7 Grm. in 1 Sec. liegt innerhalb der Werthe, welche BASCH (Leipziger Arbeiten 1875. S. 33 u. fg.) durch directe Messungen bei Aderlässen aus der Pfortader fand.

Erörterungen nicht so lange aufgehalten haben, wenn sie nicht einerseits früherhin bis auf Flügge übersehen worden, andrerseits auf die übrigen drüsigen Organe in ähnlicher Weise anwendbar wären und deshalb ein weiteres Interesse hätten.

So kann es denn auch kaum noch Berücksichtigung beanspruchen, dass nach Lehmann das Pfortaderblut bei seinem Durchgange durch die Leber sich an Körperchen bereichern, an Plasma verarmen solle, und dass es gegenüber dem Blute der Lebervene einen Mehrgehalt, ausser an Wasser und Fibrin, auch an Serumeiweiss, „Hämatin", Fetten und Salzen, dagegen einen Mindergehalt an Globulin der Blutkörperchen, an Zucker und an Extractivstoffen aufweisen solle.

Flügge bestimmte ausser dem Wassergehalte beider Blutarten noch den Gehalt an Stickstoff, Eisen, Phosphorsäure, Chloralkalien und an Hämoglobin; es stellte sich nirgends ein constanter Unterschied heraus. — Drosdoff fand im Blute der Lebervene einen geringeren Gehalt an Fett, dagegen einen grösseren an Lecithin und Cholestearin. Der durchschnittliche Fettverlust beziffert sich nach 4 Analysen auf 0,419%, was mit Zugrundelegung der obigen Ziffern für den Blutstrom ein Verschwinden von täglich 612,6 Gr. Fett in der Leber bedeuten würde, eine Ziffer, nicht minder auffallend, wie die von jenem Forscher behauptete Vermehrung des Wassergehaltes.

2. *Genetische Beziehungen der specifischen Gallenbestandtheile zu Bestandtheilen des Blutes.*

A) Das Bilirubin.

Dass das Bilirubin, welches den Mutterstoff aller übrigen Farbstoffe der Galle bildet, von dem Blutfarbstoffe seinen Ursprung nimmt, kann trotz aller von manchen Seiten dagegen vorgebrachter Bedenken nicht mehr zweifelhaft sein, wenn schon bisher weder eine künstliche Darstellung des Bilirubin aus dem Hämoglobin gelungen, noch die Art der Spaltung des letzteren Farbstoffes bei der Entstehung des Bilirubin theoretisch vollständig verfolgt ist.

Die Beweise für die Abstammung des Bilirubin von dem Hämoglobin beruhen auf zwei Thatsachen: 1. Auf der unzweifelhaften Identität des Bilirubin mit dem Hämatoidin, einem Derivate des Hämoglobin; 2. auf der Möglichkeit, innerhalb des Organismus Bilirubinbildung durch Einführung von gelöstem Hämoglobin in die Blutbahn zu veranlassen.

1) Identität des Bilirubin und Hämatoidin.

Zuerst wies Virchow auf den genetischen Zusammenhang zwischen den Gallenfarbstoffen und dem Blutfarbstoffe hin, nachdem er in kleinen

Blutextravasaten in den Harncanälchen Neugeborner [1], später [2] in apoplectischen Heerden des Hirns, in den gelben Körpern u. s. f. theils an amorphen Pigmentsubstanzen, theils an den von ihm entdeckten Hämatoidinkrystallen bei Behandlung mit concentrirten Mineralsäuren Farbenreactionen beobachtet hatte, welche mit der Gmelin'schen Gallenfarbstoffreaction übereinstimmten.

Trotz mancher Differenzen zwischen den Gallenpigmenten und den von ihm beobachteten Farbstoffen im Einzelnen schien Virchow die Aehnlichkeit doch so gross, dass er an die Darstellung von Hämatoidin-Krystallen aus Galle dachte.

Kleine gelbrothe Krystalle aus Ochsengalle hatte früherhin schon Berzelius erhalten und als Bilifulvin bezeichnet. Zenker und Funke [3] gelang es, dieselben durch Behandlung mit Aether in grosse Krystalle von den Eigenschaften des Hämatoidin zu verwandeln. Später extrahirte Valentiner [4] aus gefärbten Gallenconcrementen, aus Galle, aus den Geweben Icterischer, aus dem Darminhalte bis in die Nähe des Coecum durch Chloroform ein Pigment, welches sich aus der Lösung in mit denen des Hämatoidin morphologisch wie chemisch übereinstimmenden Krystallen abschied. Nachdem weiterhin Brücke [5] die Identität der Substanz der Valentiner'schen Krystalle mit Bilirubin (Brücke nannte es Cholepyrrhin) bestätigt und Jaffé [6] aus einer apoplectischen Hirnnarbe mit Hülfe von Chloroform Krystalle dargestellt hatte, deren Lösung im Sonnenlichte grün wurde und die Gmelin'sche Reaction gab, galt die Identität des Bilirubin und des Hämatoidin festgestellt. Weitere Befunde von Salkowski [7] und Hoppe-Seyler [8] bestätigten, dass an der Leber fern gelegnen Orten ein mit dem Bilirubin übereinstimmendes Derivat des Blutfarbstoffes auftreten könne.

Aber es fehlte trotz so vieler Uebereinstimmung nicht an Widerspruch, welcher um so eindringlicher wirkte, als er von einem der vorzüglichsten Kenner und Bearbeiter der Gallenfarbstoffe, von Städeler, ausging. Dieser bestritt nicht bloss die krystallographische Identität des Bilirubin und Hämatoidin [9], sondern auch mit Hinweis auf die Elementaranalyse des Hämatoidin durch Robin [10] die Gleichheit der chemischen Zusammensetzung. Als vollends Holm [11] in Städeler's Laboratorium aus den gelben Körpern der Kuh einen angeblich mit Hämatoidin identischen Farbstoff genauer untersuchte und von dem Bilirubin wesentlich verschieden fand, wurde die Identitätslehre so wesentlich erschüttert, dass noch Brücke in seinen Vorlesungen [12] Hämatoidin und Bilirubin für zwar ver-

1 Virchow, Verh. d. geburtshülfl. Ges. zu Berlin. II. S. 201. 1847.
2 Derselbe, Arch. f. pathol. Anat. I. 1847. Vgl. bes. S. 419 u. fg.
3 Funke, Lehrbuch der Physiologie. 3. Aufl. I. S. 246. 1860.
4 Valentiner, Günburg's Ztschr. f. klin. Med. I. S. 46—52.
5 Brücke, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturwiss. Cl. XXXV. S. 13.
6 Jaffé, Arch. f. pathol. Anat. XXIII. S. 192. 1862.
7 Salkowski, Hoppe-Seyler's med.-chem. Unters. III. S. 436.
8 Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie. S. 311. Berlin 1878.
9 Städeler in seiner Abhandlung über die Gallenfarbstoffe. Vjschr. d. naturf. Ges. in Zürich. VIII. S. 1.
10 Robin, Compt. rend. XLI. p. 509. 1859.
11 Holm, Moleschott's Untersuchungen. X. S. 447. 1870.
12 Brücke, Vorlesungen. I. S. 107.

wandt, aber nicht identisch erklärte. In der That schienen Bilirubin und Holm's Hämatoidin verschieden genug, wie folgende Eigenschaften beider Körper zeigen:

	Bilirubin	Holm's Hämatoidin
1.	Besitzt die Eigenschaften einer schwachen Säure.	Ist ein indifferenter Körper.
2.	In Schwefelkohlenstoff mit goldgelber Farbe löslich.	In Schwefelkohlenstoff mit flammend rother, bei sehr grosser Verdünnung orangerother Farbe löslich.
3.	In Aether unlöslich.	In Aether leicht löslich.
4.	In Alkalien leicht löslich.	In Alkalien unlöslich.
5.	Giebt die Gmelin'sche Reaction.	Wird durch die Gmelin'sche Salpetersäure einfach entfärbt.
6.	Wird der Chloroformlösung durch Alkalien entzogen.	Wird der Chloroformlösung durch Alkalien nicht entzogen.

Die Widersprüche zwischen den Angaben Holm's, welche nach einem Citate bei Naunyn [1] durch Piccolo und Lieben bestätigt worden sind, und denen der übrigen Forscher erklären sich dadurch, dass der aus den gelben Körpern durch Holm gewonnene Farbstoff mit dem Virchow'schen Hämatoidin nicht identisch ist. Zwar kommen ja in den gelben Körpern oft Hämatoidin-Krystalle vor. Wenn man aber die Corp. lutea nach Holm unterschiedslos mit Chloroform erschöpft, erhält man eine Lösung eines Farbstoffes, der sich vollständig anders verhält, wie das Hämatoidin aus Hirnapoplexieen u. dgl. Dass das letztere alle Eigenschaften des Bilirubin theilt, davon habe ich mich mit Hülfe von Material, das durch Chloroform aus erkrankten und von Hämatoidinkrystallen reichlich durchsetzten Heerden der grauen Hirnrinde gewonnen worden war, auf das zweifelloseste überzeugt, aber ebenso davon, dass der nach Holm's Methode aus den gelben Körpern der Kuh dargestellte Farbstoff mit dem Hämatoidin kaum etwas Anderes theilt, als eine gewisse Aehnlichkeit in der Farbe der Chloroformlösung. Die letztere wird im Sonnenlichte nach wenigen Minuten grün, wenn es sich um Bilirubin oder Hämatoidin handelt, während sie lange unverändert bleibt und nur sehr allmälig ohne Umschlag ins Grüne ausbleicht, wenn es sich um Holm's Körper handelt. Die Unterschiede, welche Holm für sein vermeintliches Hämatoidin und das Bilirubin angiebt, gelten auch für jenes erstere Pigment und das wirkliche Hämatoidin aus Hirnextravasaten.

2) Auftreten von Gallenpigment im Harne nach Zerstörung von Blutkörperchen im Kreislaufe oder Injection von Hämoglobin in das Blut.

Beweise andrer Natur für die Abstammung des Bilirubin vom Hämoglobin knüpfen sich an Beobachtungen W. Kühne's [2]. Bei Verfolgung der von Frerichs und Städeler [3] entdeckten Thatsache, dass nach Injection von Gallensäuren in das Blut im Harne Gallenfarbstoff auftritt,

1 Naunyn, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1868. S. 408.
2 W. Kühne, Arch. f. pathol. Anat. XIV. S. 310. 1858.
3 Frerichs & Städeler, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1856. — Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. I. S. 404. 1858.

fand Kühne die Ursache des letzteren Ereignisses in der Zerstörung von Blutkörperchen durch die Gallensäuren, welche das Auftreten von freiem Hämoglobin im Plasma im Gefolge hat. Injicirte Kühne bei Hunden 15 Ccm. einer ziemlich concentrirten Hämoglobinlösung in das Blut, so blieb in dem eiweisshaltig gewordenen Harne die Gegenwart von Gallenfarbstoffen fraglich. Wurde aber gleichzeitig mit dem Blutfarbstoffe eine sehr kleine Menge von Gallensäuren in die Blutbahn gebracht, die für sich wirkungslos war (0,02 Grm. glycocholsauren Natrons), so traten im Harne reichliche Mengen von Gallenfarbstoff auf. Aus dieser Combination von Versuchen folgerte Kühne, dass erstens freier Blutfarbstoff im Blute in Gallenfarbstoff umgesetzt werde und dass zweitens auf diesen Process die Gallensäuren einen freilich nicht näher definirbaren Einfluss hätten.

Indess lehrten anschliessende Versuche andrer Forscher die Unwesentlichkeit der letzteren Bedingung. Max Herrmann [1] erhielt Cholurie nach Zerstörung von Blutkörperchen durch reichliche Wasserinjectionen in das Blut, Nothnagel nach Einathmung oder subcutaner Injection von Aether oder Chloroform [2], Leyden und Munk [3] nach Einspritzung von Phosphorsäure, Kühne [4] selbst bei Kaninchen nach Einspritzung einiger Kubikcentimeter (durch Frieren) lackfarbig gemachten Blutes. Bernstein [5] und Leyden [6] wollen sogar nach blosser Chloroforminhalation kleine Mengen von Gallenfarbstoff im menschlichen Harne beobachtet haben.

Doch fehlt es auch nicht an widersprechenden Angaben. Ausser mehr gelegentlichen negativen Ergebnissen von Huppert [7], Röhrig [8], Schur [9] liegen systematische Untersuchungen von Naunyn [10] und von Steiner [11] vor. Ersterer konnte weder bei subcutaner Injection von Hämoglobin-Lösungen, noch nach Einathmung von Arsenwasserstoff — wodurch grosse Mengen von Blutkörperchen zerstört werden —, noch bei Injection kleiner Mengen lackfarbenen Blutes in die V. jugularis von Kaninchen (bei Einspritzung grösserer Mengen starben die Thiere schnell in Folge von Fibringerinnung im Herzen) Gallenfarbstoff im Harne auffinden. Da aber Naunyn bei jenen Thieren nach Einführung von Hämoglobinlösungen oder Aether in Dünndarmschlingen Cholurie auftreten sah, lässt er die Möglichkeit der Bildung von Gallenfarbstoff aus Blutfarbstoff wenigstens innerhalb der Leber zu. Die positiven Befunde von Kühne u. A. an Hunden glaubt Naunyn durch häufiges spontanes Auftreten von Gallenfarbstoff im Harne bei diesen Thieren erklären zu können. — Wenn Steiner durch Wasserinjection in das Blut bei Kaninchen trotz Häufung seiner Versuche niemals Gallenpigment im Harne antraf, so beruht dieses negative Ergebniss auf unzweckmässiger Prüfung des Harnes.

---

1 Max Herrmann, Arch. f. pathol. Anat. XVII. S. 451. 1859.
2 Nothnagel, Posner's Berl. klin. Wochenschrift. 1866. S. 31.
3 Leyden, Beiträge zur Pathologie des Icterus. S. 6. Berlin 1866.
4 Kühne, Lehrbuch der physiologischen Chemie. S. 69. 1868.
5 Bernstein, Moleschott's Untersuchungen. X. S. 296. 1870.
6 Leyden, Beiträge zur Pathologie des Icterus. S. 7. Berlin 1866.
7 Huppert, Wagner's Arch. d. Heilk. V. S. 256. 1864.
8 Röhrig, Ebenda. IV. S. 417. 1863.
9 Schur, Ztschr. f. rat. Med. (3) XXXI. S. 402. 1868.
10 Naunyn, Arch. f. Anat. u. Phys. S. 401. 1868.
11 Steiner, Ueber d. hämatog. Bildung d. Gallenfarbstoffes. Diss. Berlin 1873.

Die durch die letzteren Arbeiten angeregten Zweifel hat Tarchanoff[1] durch entscheidende Versuche widerlegt. Er sah nach Injection von reiner Hämoglobinlösung oder von Wasser in das Blut bei Hunden nicht bloss den Harn gallenfarbstoffhaltig werden, sondern auch den Pigmentgehalt der Galle selbst enorm steigen, auf das Zwölf- bis Siebenundzwanzigfache. Wurde Bilirubin in das Blut eingeführt, so ging dasselbe nur in die Galle, keine Spur in den Harn über; die Leber schafft also Gallenfarbstoff aus dem Blute viel schneller fort als die Niere.

Ein interessanter Beweis für die Bildung von Gallenfarbstoffen aus Blutfarbstoff liegt in dem von Robin und Verdeil gefundenen und seitdem mehrfach untersuchten[2] Vorkommen von Biliverdin am Rande der Hundeplacenta, und in dem von Langhans[3] beobachteten Auftreten desselben Farbstoffes an der Oberfläche von Blutergüssen bei Tauben.

Wenn nach der Gesammtheit der angeführten Thatsachen darüber kein Zweifel mehr zulässig erscheint, dass das Bilirubin seine Muttersubstanz in dem Hämoglobin hat, sowie dass Bilirubinbildung auch ausserhalb der Leber vor sich gehen kann, so ist doch der chemische Process, auf welchem die Abspaltung des Gallenfarbstoffes aus dem Blutfarbstoffe beruht, in seinen Einzelnheiten noch nicht bekannt. Doch scheint die Erweiterung unsrer Kenntniss des Hämoglobin und seiner Derivate durch Hoppe-Seyler die Aussicht auf ein Verständniss der Bilirubinbildung näher zu rücken. Denn nach jenem Forscher wird aus Hämatoporphyrin ($C_{68}H_{74}N_8O_{12}$), welches bei Einwirkung reducirender Substanzen auf saure alkoholische Hämatinlösungen entsteht, durch Reduction mittelst Zinn und Salzsäure ein Körper erhalten, der sich gegen Lösungsmittel und im Spectrum ganz wie Hydrobilirubin ($C_{32}H_{44}N_4O_7$) verhält.[4] Der letztere Körper aber entsteht aus Bilirubin ($C_{32}H_{36}N_4O_6$) durch Behandlung seiner alkalischen Lösung mit Natriumamalgam (Maly).

B) Die Gallensäuren.

Während die genetischen Beziehungen des Gallenfarbstoffes und des Blutfarbstoffes ausser Zweifel stehen, lässt sich über die Ableitung der Gallensäuren nicht das mindeste Sichere sagen. Mit Rücksicht auf die stickstoffhaltigen Paarlinge der Cholalsäure, das Glycocoll und das Taurin, ist die Annahme nicht zu umgehen, dass bei der Bildung der Gallensäuren Eiweisskörper als Material verwandt werden. Begünstigt wird diese Annahme durch die Erfahrung,

1 Tarchanoff, Arch. f. d. ges. Physiol. IX. S. 53 u. 329. 1874.
2 Etti, Oesterr. Vjschr. f. wiss. Veterinärkunde. 1871; Maly's Jahresber. f. 1871. S. 233.
3 Langhans, Arch. pathol. Anat. XLIX. S. 66. 1870.
4 Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie. 1879. S. 398. Vgl. auch Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin. VII. S. 1065. 1874.

dass reichliche Zufuhr von Albuminaten in der Nahrung die Gallensecretion in hohem Maasse steigert.[1] Ueber diese kaum nennenswerthen Anhaltspuncte mit Vermuthungen hinauszugehen, liegt in unsern heutigen Kenntnissen keine Anregung vor.

LEHMANN[2] wollte die Cholalsäure als eine gepaarte Oelsäure ansehn, wesentlich weil die Cholal- oder vielmehr die angebliche Choloidinsäure (das Anhydrid der ersteren) bei Behandlung mit Salpetersäure dieselben flüchtigen Fettsäuren liefert, wie Oelsäure. Allein auch aus Albuminaten lassen sich bekanntlich Fettsäuren künstlich abspalten, und reichliche Fettzufuhr in der Nahrung steigert keineswegs die Gallenbildung.

DRITTES CAPITEL.

Allgemeine Bedingungen der Absonderung.

I. Untersuchungsmethode; Anlegung von Gallenfisteln.

Seit zuerst SCHWANN[3] Gallenfisteln anlegte, ist diese Operation für die verschiedensten Untersuchungszwecke sehr häufig ausgeführt worden. Sie bietet in der Regel keine unmittelbaren Schwierigkeiten, wenn schon in Folge derselben die Thiere oft in nicht langer Zeit zu Grunde gehen.

Zum Zwecke derselben wird bei Hunden die Unterleibshöhle in der Linea alba wenig unterhalb des Processus xiphoideus so weit eröffnet, dass man sich bequemen Zugang zunächst zu dem Ductus choledochus verschafft. Man findet ihn leicht, wenn man den Pförtnertheil des Magens mittelst des Zeigefingers der rechten Hand heraustastet und von da auf den Anfangstheil des Zwölffingerdarmes hinübergleitet. Bei leisem Anziehen des letzteren fühlt man das Lig. hepato-duodenale sich anspannen, welches man nur hervorzuziehen braucht, um darin am rechten Rande den Gallengang ohne Schwierigkeit zu erkennen. Nachdem derselbe mittelst stumpfer Instrumente isolirt worden, unterbindet man ihn nach SCHWANN's zweckmässiger Vorschrift an zwei von einander möglichst entfernten Stellen und schneidet das zwischen den Ligaturen gelegne Stück aus, um eine leicht eintretende Regeneration des Ganges zu verhüten.

Die Auffindung der Gallenblase wird sehr erleichtert, wenn man den zu verwendenden Thieren 24 bis 36 Stunden vor der Operation die Nahrung entzieht, um pralle Füllung der Blase zu Stande kommen zu lassen. Man erblickt sie in diesem Zustande leicht, wenn man den untern Leber-

1 BIDDER & SCHMIDT, Die Verdauungssäfte. S. 147. Mitau und Leipzig 1852.
2 LEHMANN, Lehrbuch der physiologischen Chemie. S. 131. Leipzig 1850.
3 SCHWANN, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1844. S. 127.

rand aufhebt, während man durch einen Gehülfen den untern Theil der Brust- und den obern Theil der Lendenwirbelsäule des auf den Rücken gebundenen Hundes stark in die Höhe heben lässt, wodurch die Leber nach unten und vorne gedrängt wird. Handelt es sich nur um Anlegung einer temporären Fistel zum Zwecke bald zu beendigender Beobachtungen, so wird die Blase an ihrem Grunde mit zwei durch eine Fadenschlinge geführten Hakenpincetten in solchem Abstande von einander gefasst, dass man zwischen denselben die Wandung an möglichst gefässfreier Stelle mittelst einer Scheere einschneiden kann. Der Schnitt sei nur so gross, dass er den Knopf einer dicken Glascanüle eben passiren lässt, um welchen die obige Schlinge behufs Fixirung der Blase zugezogen wird. Durch Schliessung der Bauchwunde von dem untern Wundwinkel nach dem obern hin wird die Canüle in dem letzteren fixirt, jedoch mit geringem Spielraume, um den Respirationsbewegungen folgen zu können.

Soll dagegen eine Dauerfistel angelegt werden, so führt man nach Schwann behufs Fixation der Blase von vornherein zwei Fäden durch ihren Grund in der Entfernung von 2 Linien. Nachdem darauf die Bauchwunde bis auf den obern Wundwinkel geschlossen worden, zieht man die Blase mittelst der beiden Fäden in denselben hinein und näht sie nach vorgängiger Eröffnung an die Bauchwandungen fest. Dieser Gang der Operation soll den Eintritt von Galle in die Bauchhöhle verhüten, der beiläufig nicht so bedenklich ist, wie Schwann es glaubte. Nach erfolgter Verheilung wird in die Blase eine Canüle mit aufgewulstetem Rande gelegt, welcher das Ausfallen, und einer äussern Gegenplatte, welche das Hineingleiten verhütet. Für stete Durchgängigkeit ist Sorge zu tragen, um Gallenstauungen zuvorzukommen.

Bei Kaninchen und Meerschweinchen lassen sich zwar nicht ständige Fisteln anlegen, weil diese Thiere den Verlust der Galle nur kurze Zeit vertragen, doch sind sie zu Versuchen von kürzerer Dauer über die Absonderungsbedingungen sehr geeignet. Die Anlegung der Fistel geschieht nach ähnlichem Verfahren und ist besonders bei Meerschweinchen sehr bequem, weil die grosse Gallenblase derselben dem Experimentator fast von selbst sich entgegendrängt. Bei Kaninchen ganz im Gegentheile liegt die Blase oft sehr versteckt und stets von dem untern Leberrande ziemlich weit entfernt. Zudem ist sie meistens in grösserer oder geringerer Ausdehnung mit dem serösen Ueberzuge der Leber verwachsen. Bei der Veränderlichkeit in der Lappenbildung der Kaninchenleber lässt sich eine allgemeine Regel zur Auffindung derselben nicht geben. Wenn man indess bei dem auf dem Rücken liegenden Thiere durch Erheben des untern Brusttheiles der Wirbelsäule die Leber nach oben drängen und den Rand des rechten Leberlappens in die Höhe heben lässt, während der linke Lappen auf dem Magen liegen bleibt, wird man sie nicht lange zu suchen haben. Bei der grossen Brüchigkeit der Leber ist vorsichtige Behandlung ihrer Lappen erforderlich.

Um bei Hunden die Galle während längerer Zeit zu gewinnen, haben mehrere Forscher besondre Sammelapparate benutzt. Nasse[1] befestigte

1 Nasse, Commentatio de bilis quotidie a cane secreta copia et indole. Academisches Programm. 1851.

unter der Fistel mittelst eines eisernen Panzers eine Kapsel, welche Schwämme zur Aufsaugung des Secretes enthielt, oder einen Trichter, der mit einem Sammelgefässe in Verbindung stand. LEYDEN [1] schob auf das Aussenende der Fistelcanüle ein Fläschchen mit durchbohrtem Korke und befestigte dasselbe durch ein um den Hals und Körper gelegtes Band. Es ist aber auffallend, dass die Werthe der täglichen Absonderung, welche mittelst dieser Sammelmethoden gewonnen wurden, viel kleiner sind, als die Zahlen, welche bei directem Auffangen von andern Forschern erhalten wurden, so dass ein gewisser Verdacht gegen die Zuverlässigkeit jener Vorrichtungen erweckt wird.

II. Allgemeine Verhältnisse der Gallensecretion.

Die Galle wird stetig und jedenfalls ohne alle längere Unterbrechung abgesondert. Die Geschwindigkeit der Secretion und der Procentgehalt des Secrets sind sehr veränderlich und die Gesetzlichkeit, welche diese Schwankungen beherrscht, erscheint nach dem vorliegenden Untersuchungsmaterial kaum entzifferbar.

1. *Absolute Grösse der Absonderung.*

Obschon ihre Besprechung eigentlich dem Abschnitte über Physiologie der Ernährung und des Stoffwechsels angehört, lassen sich einige Mittheilungen über diesen Gegenstand auch hier nicht umgehen.

Die bei Weitem meisten Untersuchungen der Absonderungsgrösse beziehen sich auf den Hund.[2] Nach einer kritischen Sichtung des vorhandenen thatsächlichen Materials glauben KÖLLIKER und MÜLLER als annähernd richtige Ziffern

auf 1 Kgr. Hund in 24 Stdn.	Frische Galle	Trockner Rückstand
Nach BIDDER & SCHMIDT	24,5 Grm.	1,176 Grm.
Nach zwei Reihen eigner Beobachtungen . . .	a. 32,7 „	1,034 „
	b. 36,1 „	1,162 „

annehmen zu sollen. Indess liegen in den Beobachtungstabellen Werthe vor, welche sich von diesen Durchschnittszahlen weit entfernen. Die Grenzen sind nämlich (für 1 Kgrm. Thier in 24 Stunden gerechnet)

1 LEYDEN, Beiträge zur Pathologie des Icterus. S. 50. Berlin 1866.

2 BIDDER & SCHMIDT, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. S. 114—209. Mitau und Leipzig 1854. — H. NASSE, Commentatio de bilis quotidie a cane secreta copia et indole. Academ. Progr. Marburg 1851. — ARNOLD, Zur Physiologie der Galle. Mannheim 1854; Das physiologische Institut zu Heidelberg. 1858. — KÖLLIKER und MÜLLER, Würzburger Verh. 1855 u. 1856.

	Frische Galle		Trockner Rückstand	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
bei Bidder u. Schmidt	15,9	28,7	0,696	1,126
bei Nasse	12,2	28,4	0,400	0,784
bei Arnold	8,1	11,6	0,215	0,373
bei Kölliker & Müller	21,5	36,1[1]	0,748	1,290
bei Leyden	2,9	10,4	0,19	0,58

Bei diesen Zahlen fällt das Minimum und Maximum der Wasserausscheidung nicht immer mit dem kleinsten resp. grössten Werthe für die festen Bestandtheile zusammen.

Für den Menschen besitzen wir nur spärliche Beobachtungen. Nach Ranke[2] soll pro Kilogramm und Tag die

Menge der flüssigen Galle 14 Grm. (8,83—20,11)
Menge der festen Galle 0,44 Grm. (0,25—0,8)

betragen. Doch können diese Werthe auf grosse Genauigkeit kaum Anspruch erheben. Denn die Galle wurde in dem Auswurfe eines Patienten mit Leberlungenfistel gewonnen und ihre Menge so bestimmt, dass von der gesammten Flüssigkeit eine auf einmaliger Controlle beruhende Ziffer für das Bronchialsecret in Abzug gebracht wurde.

von Wittich[3] schätzt nach zweimaligem Sammeln während 4 resp. 10 Stunden an einer Patientin mit Gallenfistel die Menge der täglichen frischen Galle auf 532,8 Ccm.

Westphalen[4] giebt 453—566 Grm. an.

Vergleichende Beobachtungen an Carnivoren und Herbivoren ergeben bei Bidder und Schmidt folgende Durchschnittszahlen, welche ich durch die Ergebnisse von Friedländer und Barisch[5] über die Absonderung bei Meerschweinchen vervollständige:

	1 Kgr. der folgenden Thiere secernirt in 24 Stunden				
	Katze	Hund	Schaf	Kaninchen	Meerschweinchen
Frische Galle	14,50	19,990	25,416	136,84	175,84
Trockner Rückstand	0,816	0,988	1,344	2,47	2,20

1 In einer Reihe kommt der noch viel höhere Werth von 53 Grm. vor. Allein das Versuchsthier hatte Abführmittel erhalten, jene Ziffer entspricht also ungewöhnlichen Bedingungen.

2 J. Ranke, Die Blutvertheilung und der Thätigkeitswechsel der Organe. S. 39. 145. Leipzig 1871.

3 von Wittich, Arch. f. d. ges. Physiol. VI. S. 181. 1872.

4 Westphalen, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XI. S. 588. 1878.

5 Friedländer & Barisch, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1860. S. 646.

Eine Berechnung der für Herbivoren vorhandenen Zahlen führt zu der folgenden interessanten Zusammenstellung:

	Schaf	Kaninchen	Meer-schweinchen
a. Mittleres Körpergewicht	23377	1525,8	518
b. Frische Galle auf 1 Kgr. Körpergewicht in 1 St.	1,109	5,070	7,326
c. Verhältniss des Lebergewichtes zum Körpergewichte	1:53,57	1:33,5	1:27,3
d. Frische Galle auf 1 Kgr. Leber in 1 St.	62,8	169,3	185,5
e. Trockne Galle auf 1 Kgr. Leber in 1 St.	4,13	3,74	2,67

Aus diesen Zahlen lassen sich die folgenden Schlüsse ableiten:

1. Bei Thieren gleicher Ernährungsweise (Herbivoren) sinkt die der Einheit des Körpergewichtes entsprechende Gallenmenge mit wachsendem Gewichte (a und b).

2. Diese Thatsache erklärt sich zum Theil daraus, dass bei den grösseren Thieren die Leber relativ kleiner ist, als bei den kleineren (c).

3. Aber hierin liegt nicht der alleinige Grund. Denn auch auf die Lebergewichtseinheit berechnet liefert das Schaaf die kleinste und das Meerschweinchen die grösste Gallenmenge (d).

4. Diese Unterschiede der Absonderung treten bei folgender Berechnung noch schlagender hervor. Es verhält sich nämlich die 24 stündige Gallenmenge beim

	Schaf	Kaninchen	Meer-schweinchen
zum Körpergewichte wie	1 : 37,5	1 : 8,2	1 : 5,6
zum Lebergewichte wie .	1,507 : 1	4,064 : 1	4,467 : 1

5. Die stärkere Thätigkeit der Leber bei den kleineren Thieren bezieht sich aber nur auf die Wasserabsonderung. An festen Bestandtheilen sondert 1 Kgr. Leber in einer Stunde beim Schaafe am meisten, beim Meerschweinchen am wenigsten ab (siehe e).

2. Aenderung der Absonderungsgeschwindigkeit während des Ablaufes einer Verdauungsperiode.

Wenn bezüglich des durchschnittlichen Tagesmittels der Absonderung eine gewisse Unsicherheit herrscht, so ist dasselbe der Fall bezüglich der Aenderungen, welche die Absonderungsgeschwindigkeit während des Ablaufes einer Verdauungsperiode erfährt.

Zweifellos steht fest, dass nach längerer Nahrungsentziehung die Absonderung der Galle herunter-, nach Nahrungsaufnahme während

der Verdauung in die Höhe geht. Beide Veränderungen erfolgen für das Wasser wie für die festen Bestandtheile in der Regel in gleichem Sinne, wennschon nicht in gleichem Grade, denn der Procentgehalt des Secretes ist kein constanter, sondern ein veränderlicher.

Aber schon darüber gehen die Erfahrungen auseinander, um welche Zeit nach der Fütterung die Absonderung ihre grösste Höhe erreiche. Bidder und Schmidt verlegen das Maximum auf die 13. bis 15. Stunde, Kölliker und Müller sahen bereits in der 3. bis 5. Stunde eine Steigerung, die häufig in der 6. bis 8. ihre grösste Höhe erreichte. In einzelnen ihrer Fälle waren die Werthe der 14. bis 16. Stunde nicht geringer als die der 6. bis 8. Eine genaue Durchsicht und Zusammenstellung aller vorhandenen Angaben scheint mir zu zeigen, dass — was mit Erfahrungen an andern Verdauungsdrüsen übereinstimmt — die Curve der Absonderungsgeschwindigkeit ein doppeltes Maximum besitzt, zuerst etwa um die 3. bis 5., später um die 13. bis 15. Stunde, während sie zwischen diesen beiden Puncten wieder mehr oder weniger sinkt. Doch müssen künftige Untersuchungen diese Annahme noch controlliren und sicher stellen.

Alle bisherigen Beobachtungsreihen sind deshalb mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, weil sie sich niemals über den gesammten Ablauf einer ganzen Verdauungsperiode ohne Unterbrechung an demselben Thiere erstrecken. Bidder und Schmidt legten bei einer Reihe von Katzen in verschiednen Zeiten nach der Nahrungsaufnahme temporäre Fisteln an, um das Secret $2-2\frac{1}{2}$ St. lang aufzufangen. Sie erhielten auf diese Weise folgende Durchschnittswerthe für 1 Kgr. Thier in 1 Stunde:

Stunden nach der letzten Fütterung	Frische Galle	Trockner Rückstand	Procentgehalt[1]
$2\frac{1}{2}$—3	0,600	0,033	5,5
12—15	0,807	0,045	5,5
24	0,410	0,025	6,1
48	0,291	0,020	6,8
72	0,179	0,018	10,0
168	0,153	0,011	7,1
240	0,094	0,007	7,4

Gegen diese Zahlen waltet insoweit ein Bedenken ob, als bei frisch angelegten Fisteln, wie später noch besonders gezeigt werden wird, die Absonderung in den ersten Stunden schnell sinkt. Die Fisteloperation setzt gewisse ungewöhnliche Absonderungsbedingungen, die sich vielleicht nicht in allen untersuchten Fällen mit gleicher Intensität geltend gemacht

1 Den Procentgehalt habe ich nach den Zahlen von B.-S. berechnet.

haben. Trotzdem ist in den obigen Ziffern eine allgemeine Gesetzlichkeit unverkennbar: das Ansteigen der Absonderung während der Verdauung und das stetige Absinken während der Nahrungsentziehung, beides bezüglich des Wassers, wie der festen Bestandtheile gültig, aber nicht in gleichem Maasse, wie ein Blick auf die Columne der Procentgehalte lehrt.

Beobachtungen an Hunden mit permanenten Fisteln sind von Bidder und Schmidt wie von Kölliker und Müller immer nur über eine gewisse Zahl von Stunden hinter einander zu verschiednen Verdauungszeiten bei ziemlich wechselnder Fütterung an den verschiednen Versuchstagen angestellt. Wurden diese Einzelbeobachtungen nach den Verdauungsstunden geordnet, so ergab sich nur eine von vielen Ausnahmen durchbrochene Gesetzlichkeit, nach welcher die ersteren Forscher das Absonderungsmaximum auf die 14.—16. Stunde, die letzteren auf die 6.—8. Stunde verlegen. Ob die Annahme von Bidder und Schmidt in ihren Zahlen wirklich gerechtfertigt ist, scheint mir mehr als zweifelhaft, wenn ich z. B. die folgende auf ihren ersten Hund bezügliche Tabelle mustere. Es betrug hier pro Kgr. und Stunde die Secretionsgrösse

	Stunden nach der Fütterung	Frische Galle	Trockne Galle	Procentgehalt
1.	3—4	0,843	0,027	3,2
2.	4½—5½	0,927	0,040	4,3
3.	6—7	1,145	0,057	4,9
4.	14—15	0,427	0,020	4,6
5.	14—15	0,578	0,026	4,5
6.	14½—15½	1,126	0,069	6,1
7.	14½—15½	0,757	0,042	5,5
8.	15—16	0,525	0,016	3,04

Hier schwanken offenbar von der 14.—16. Stunde die Werthe innerhalb ähnlicher Grenzen, wie von der 3.—7. Stunde. Es liegt also kein Grund vor, den ersteren Zeitraum als bevorzugt anzusehn. Viel eher scheint durch diese und ähnliche Tabellen die oben ausgesprochene Vermuthung eines doppelten Maximums gerechtfertigt. Dieses findet fernere Unterstützung in einer Beobachtungsreihe von Hoppe-Seyler[1], welcher die Absonderung ein erstes Mal um die 4.—5., ein zweites Mal um die 9. Stunde in die Höhe gehen sah, sowie in einer Angabe von Wolf[2], nach welchem die Galle in den ersten 2—4 Stunden sehr reichlich fliesst, dann allmählich sinkt, bis sie nach 8—12—16 Stunden neues Ansteigen zeigt, welches im Verhältniss zu der Art und der Menge der Nahrungsmittel steht. Vollkommne Sicherheit werden wir hier erst erlangen, wenn unverdrossene Beobachter sich entschliessen, an demselben Fistelthiere bei constanter Diät das mühevolle Sammeln der Galle während der ganzen Verdauungsperiode durchzusetzen, wobei die Berücksichtigung nicht bloss der gesammten Trockenbestandtheile, sondern auch der einzelnen quan-

1 Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie. S. 308. Berlin 1878.
2 Wolf, Allg. med. Centralztg. für 1869. S. 87.

titativ bestimmbaren Gallenbestandtheile erwünscht wäre, wie sie in einem Falle zuerst HOPPE-SEYLER durchgeführt hat.

Besondrer Betonung werth erscheint mir die aus allen vorliegenden Bestimmungen hervorgehende grosse Veränderlichkeit des Procentgehaltes, welcher in keinem constanten Verhältniss zur Absonderungsgeschwindigkeit steht. So berechnen sich z. B. aus der sehr langen Tabelle über den dritten Hund bei BIDDER und SCHMIDT

für die Absonderungsgeschwindigkeit von 0,7—0,9 Grm. pro Kgr. und Stunde, die Grenzen des Procentgehaltes zu 3,0—8,1
für die Absonderungsgeschwindigkeit von 1,0—1,4 Grm. pro Kgr. und Stunde, die Grenzen des Procentgehaltes zu 3,5—9,5
für die Absonderungsgeschwindigkeit von 1,5—2,2 Grm. pro Kgr. und Stunde, die Grenzen des Procentgehaltes zu 2,2—7,1

Trotz dieser scheinbaren Regellosigkeit führt aufmerksame Durchmusterung einer grösseren Zahl von Versuchstabellen doch zu dem Schlusse, 1. dass während der Verdauung mit der Secretionsgeschwindigkeit in der Regel auch der Procentgehalt steigt, also die Absonderung der festen Theile schneller wächst, als die des Wassers[1]; 2. dass bei längerer Nahrungsentziehung (über 24 Stunden) der Procentgehalt ebenfalls meist in die Höhe geht, weil die Absonderung des Wassers schneller sinkt, als die der festen Bestandtheile.

3. *Einfluss der Art der Nahrungsmittel.*

Bei überreicher, längere Zeit fortgesetzter Fleischdiät steigt sowohl die Absonderungsgeschwindigkeit des Wassers als der festen Bestandtheile über das bei gewöhnlicher Diät erreichte Maximum hinaus (BIDDER-SCHMIDT, WOLF).

So fanden BIDDER und SCHMIDT bei einer Katze, die 93 Stunden hindurch so viel Fleisch erhielt, dass sie während dieser Zeit ein der Hälfte ihres Körpergewichtes gleich kommendes Quantum verschlang, die Ausscheidung pro Kilogramm und

Stunde	Frische Galle	Trockne Galle	Procent-gehalt
1.	2,055	0,172	8,3
2.	1,185	0,0635	5,3
3.	0,929	0,051	5,4

Werthe, welche die in der früheren Durchschnittstabelle für Katzen gegebnen weit übertreffen.

1 Die Tabelle HOPPE-SEYLER's macht hier eine Ausnahme.

Im Gegensatze hierzu lässt ausschliessliche Fettdiät die Absonderung in ähnlicher Weise sinken, wie der Hungerzustand.

Nach fünftägiger ausschliesslicher Specknahrung fanden BIDDER und SCHMIDT ebenfalls bei einer Katze pro Kgr. und

Stunde	Frische Galle	Trockne Galle	Procent-gehalt
1.	0,688	0,062	9,0
2.	0,218	0,023	10,5
3.	0,128	0,016	12,5

Die Absonderungsgeschwindigkeit des Wassers ist hier nach Ausweis der Procentziffern in noch stärkerem Grade gesunken, als die der festen Theile.

4. Einfluss der Resorption des Secretes im Darme auf den Absonderungsvorgang.

Im Interesse der Besprechung der näheren Absonderungsbedingungen, welche zum grössten Theile an frisch angelegten Fisteln untersucht worden sind, ist hier noch eine bei derartigen Fisteln regelmässig auftretende Erscheinung zu erörtern, welcher man eine besondre Bedeutung bezüglich der Lebersecretion beigelegt hat. Schon aus den zahlreichen Tabellen von BIDDER und SCHMIDT ergiebt sich, dass in den ersten Stunden nach der Fisteloperation, durch welche die gesammte Galle nach aussen abgeleitet wird, die Absonderungsgrösse erheblich heruntergeht. Das Sinken betrifft die festen Bestandtheile in noch höherem Maasse als das Wasser, wie z. B. folgende Reihe (Hund II von BIDDER und SCHMIDT mit temporärer Fistel) lehrt:

Viertel-stunde	Frische Galle	Trockner Rückstand	Procent-gehalt
1.	0,930	0,062	6,6
2.	0,906	0,051	5,6
3.	0,859	0,037	4,3
4.	0,703	0,030	4,2
5.	0,718	0,032	4,2
6.	0,732	0,029	3,9
7.	0,706	0,028	3,9
8.	0,778	0,030	3,8

RÖHRIG[1] beobachtete ebenfalls das Sinken der Absonderungsgeschwindigkeit, aber angeblich mit gleichzeitiger Concentrationszunahme der Flüssigkeit, doch fehlen für letztere bei ihm alle Beweise, da keine Ziffern für den Procentgehalt angegeben sind.

1 RÖHRIG, Wiener med. Jahrb. 1873. Heft 2.

Die Ursache dieser auffälligen Erscheinung sucht SCHIFF[1] in dem Abfluss der Galle nach aussen. Denn bei Hunden mit gleichzeitiger Gallen- und Dünndarmfistel liess sich die Secretionsgeschwindigkeit, wie der Procentgehalt der Galle wieder in die Höhe treiben, wenn in den Darmcanal der Thiere ihr eignes Lebersecret oder Rindsgalle injicirt wurde. Die Secretionssteigerung war bei hinreichend grossen Injectionsmengen (180 Ccm. Ochsengalle bei einem Hunde von 15 Kgr. Gewicht) so anhaltend, dass sie sich in den nächsten Tag hinein erstreckte. Ganz ähnlich wirkte die Einführung gallensaurer Salze sowohl in den Darmcanal als in das Blut. — Bei Hunden, denen eine Blasenfistel ohne Unterbindung des Choledochus angelegt wurde, stieg die Absonderungsgeschwindigkeit, so oft durch Verschliessung der Fistel die Galle zum Uebertritte in den Darmcanal gezwungen wurde. — Bei Meerschweinchen vermehrte sich die nach Anlegung einer Blasenfistel sinkende Absonderung nach Injection von Ochsengalle in den Darmcanal; ihr Gehalt an Pigment wie an Gallensäuren nahm zu. — Die Versuche an Hunden lieferten das gleiche Ergebniss nach künstlicher Obliteration der Pfortader, unter Umständen also, wo die in den Darm gelangende Galle nicht unmittelbar durch Resorption zur Leber gelangen konnte, sondern zunächst in den allgemeinen Kreislauf übergehn musste.

SCHIFF schliesst aus diesen Beobachtungen auf eine Art Kreislauf der Galle. Die in dem Darmcanale resorbirten festen Bestandtheile derselben würden in der Leber theilweise wieder ausgeschieden. Damit gehe eine Steigerung der Absonderungsgeschwindigkeit einher, welche gegentheils sinke, wenn das Secret statt auf natürlichem Wege in den Darmcanal, auf künstlichem Wege nach aussen entleert werde.

Das Thatsächliche der SCHIFF'schen Angaben hat theilweise Bestätigung erfahren. RUTHERFORD und VIGNAL[2] beobachteten bei Hunden wiederholt Steigerung der Secretionsgeschwindigkeit nach Injection von Galle in den Dünndarm. HUPPERT[3] sah nach Einspritzung von glycocholsaurem Natron in das Blut den Gehalt der Galle an Gallensäuren, TARCHANOFF[4] nach Injection von Bilirubin bei Hunden den Pigmentgehalt in die Höhe gehen, ROSENCRANZ die Secretionsgeschwindigkeit wie den Procentgehalt bei Hunden nach Einführung von Galle in den Magen schon in $^1/_2$ Stunde steigen, beide Werthe

---

1 SCHIFF, Arch. f. d. ges. Physiol. III. S. 598. 1870.
2 RUTHERFORD & VIGNAL, Journ. of anat. and physiol. X. 1876. u. XI. 1877.
3 HUPPERT, Wagner's Arch. d. Heilk. V. 1869.
4 TARCHANOFF, Arch. f. d. ges. Physiol. IX. S. 329. 1874.

nach 3—4 Stunden ihr Maximum erreichen und dann sehr langsam absinken.[1] Allein mit diesen Beobachtungen ist doch noch nicht erwiesen, dass die in das Blut gelangten Substanzen auch wirklich in das Lebersecret übergehen: möglich, dass sie nur die secernirenden Elemente der Drüse zu erhöhter Thätigkeit veranlassen, ohne selbst ausgeschieden zu werden. Für den Farbstoff ist diese Deutung allerdings kaum zulässig, für die Gallensäuren aber scheint sie nach Beobachtungen von SOCOLOFF[2] die richtige, denn dieser Forscher sah nach Injection von glycocholsaurem Natron in das Blut von Hunden zwar die Absonderungsgeschwindigkeit der Galle, aber nicht ihren Gehalt an festen Theilen steigen; es fand sich in ihr, entsprechend der normalen Zusammensetzung, nur Taurocholsäure, aber nicht die in das Blut eingeführte Glycocholsäure, ein von ROSENCRANZ bestätigtes Resultat. Wie dem auch sei, — in der That scheint das Sinken der Gallenabsonderung bei frisch angelegter Fistel zum Theil auf der Entfernung der Galle aus dem Organismus zu beruhen, mit welcher ein die Secretion steigerndes Moment fortfällt.

III. Abhängigkeit der Absonderung von dem Blutstrom in der Leber.

1. *Verhalten des Leberblutstromes.*

Die eigenartigen und verwickelten Verhältnisse der Lebercirculation haben uns einen vollen Einblick in ihre Bedingungen noch nicht gestattet. Theils nach allgemeinen Grundsätzen, theils nach vorliegenden experimentellen Erfahrungen lässt sich aber doch Einiges darüber aussagen.

Die lebendige Kraft, mit welcher das Blut in die Pfortader einströmt, hängt, abgesehen von dem selbstverständlichen Einflusse des Aortendruckes, wesentlich von den Widerständen ab, welche dasselbe in den Bahnen der kleinen Arterien und der Capillaren ihres Wurzelgebietes findet. Die Grösse dieser Widerstände ist aber erheblichen Schwankungen unterworfen je nach dem Grade der Enge oder der Weite, welche jene Gefässe unter verschiedenen Umständen annehmen. Dass sie zu Zeiten hochgradiger Erweiterung fähig sind, zeigt am Schlagendsten die von CL. BERNARD entdeckte und sehr ausgeprägte Röthung des Blutes in den Venen des Magens, des Pankreas, der Milz u. s. f. während der Verdauung. Hochgradige

1 ROSENCRANZ, Würzburger Verh. N. F. XIII. S. 218. 1879.
2 SOCOLOFF, Arch. f. d. ges. Physiol. XI. S. 166. 1875.

Verengerung dagegen ruft bekanntlich jede Reizung des Splanchnicus hervor. Genauere Aufschlüsse über den Einfluss dieses Wechsels auf den Pfortaderstrom geben Versuche von v. Basch[1]. Bei Reizung des Splanchnicus nimmt vorübergehend der Druck wie die Stromgeschwindigkeit in der Pfortader zu, weil die Gefässe ihres Wurzelgebietes bei ihrer Zusammenziehung ihren Inhalt in dieselbe entleeren. Kurze Zeit darauf sinken beide Grössen unter ihren ursprünglichen Werth, denn die Verengerung der die Pfortader speisenden Arterien steigert die Widerstände für den Zustrom des Blutes zu derselben, unter Umständen so erheblich, dass die Stromquelle ganz versiegt. Nach aufgehobener Reizung gehen Druck und Stromgeschwindigkeit wieder in die Höhe, und zwar zunächst über den anfänglichen Normalwerth hinaus, was wohl auf eine durch die voraufgegangene anhaltende Contraction vorübergehend gesteigerte Dehnbarkeit der Wandung der Zuflussarterien hindeutet.

Neben diesem Wechsel der Innervation gewinnen noch andere Momente einen Einfluss auf die Triebkraft des Pfortaderblutstromes: peristaltische Bewegungen der Eingeweide, indem sie das Blut der Darmwandungen in die Venen hinüberwerfen, und Athembewegungen, sofern jede Einathmung durch Steigerung des intraabdominalen Druckes den Pfortaderstrom beschleunigt.

Ausser diesen Schwankungen der Triebkräfte wird aber die Blutbewegung in der Pfortader auch beeinflusst durch Aenderungen der stromabwärts liegenden Widerstände.

Jenseits der Leber sind diese offenbar nur von geringer Grösse. Ja, der negative Druck, unter welchem das Blut in dem Brusttheile der untern Hohlvene steht, wird sich als Saugkraft für die nahe der Brust einmündenden Lebervenen geltend machen, in um so stärkerem Maasse, je tiefer sein Werth unter Null sinkt. Die Inspiration, welche bekanntlich den negativen Werth des Druckes in den intrapectoralen Venen steigert, muss deshalb die Ansaugung verstärken, für welche die Verhältnisse um so günstiger liegen, als die Lebervenen bei der Anlöthung ihrer Wandung an das steife Lebergewebe mit stets offen klaffender Lichtung die Wand der untern Hohlvene durchbohren.

In der Leber selbst findet das Pfortaderblut innerhalb ihrer Läppchen eine ungemein breite capilläre Strombahn; denn bei der ausserordentlich grossen Zahl der intralobulären Capillaren ist der Gesammtquerschnitt des Capillargebietes ein sehr bedeutender. Die

1 v. Basch, Arbeiten d. physiol. Anst. zu Leipzig. 1875.

Widerstände innerhalb dieses Gebietes dürften bei der Steifheit des Lebergewebes kaum sehr erheblichen Schwankungen unterliegen, aber vielleicht doch mit den Verdauungszuständen veränderlich sein. Denn nach Beobachtungen von BIDDER und SCHMIDT[1] nimmt das Gewicht der Leber während der Verdauung zu, am meisten um die 12. bis 15. Stunde nach der Fütterung. Wenn diese Schwellung, wie mikroskopische Bilder lehren, nicht blos von vermehrter Blutzufuhr, sondern auch von Volumsvergrösserung der Zellen herrührt, ist es denkbar, dass durch Turgescenz der letzteren ein Druck auf die allseitig von ihnen umgebenen Capillaren ausgeübt wird, welcher die letzteren verengt und dadurch die Stromwiderstände steigert. Künftige Beobachtungen werden diese Frage zu berücksichtigen haben, für welche ein directer Entscheid bis jetzt nicht vorliegt.

Direct nachgewiesen dagegen ist die Veränderlichkeit des Stromwiderstandes in dem Bezirke der interlobulären Pfortaderzweige. Da diese in nächster Nachbarschaft der interlobulären Verzweigungen der Leberarterie und der Gallengänge verlaufen, allesammt eingebettet in spärliches Bindegewebe, umgeben von dem unnachgiebigen Leberparenchym, lässt sich von vornherein annehmen, dass der Widerstand für das Blut in den Pfortaderästen bedingt sein müsse durch den Füllungs- und Spannungsgrad der ihnen benachbarten Flüssigkeit führenden Canäle, der Arterien wie der Gallengänge. Diese Voraussetzung wird durch hydraulische Versuche von BETZ[2] und von GAD[3] bestätigt. Beide leiteten an ausgeschnittenen Lebern in die Leberarterie und in die Pfortader Flüssigkeit, der erstere eine concentrirte Gummilösung, der zweite eine 0,5procentige Kochsalzlösung, welche sie aus der Lebervene wieder auffingen, und bestimmten die Durchflussmengen durch das eine jener beiden Gefässe, während das andre stromfrei oder ebenfalls durchströmt war. BETZ sah, dass der Strom in der Leberarterie durch einen gleichzeitigen in der Pfortader beschränkt wurde, um so mehr, je höher der Druck in der letzteren, und GAD umgekehrt, dass der Strom in der Pfortader unter einem gleichzeitigen in der Arterie litt. Eine ähnliche Beengung des Pfortaderstromes erwächst nach BETZ aus einer Anfüllung der Gallengänge, mit der Ausdehnung derselben steigend.

Was das Verhältniss der Blutmengen anlangt, welche die Arterie

---

1 BIDDER & SCHMIDT, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. S. 153. Mitau und Leipzig 1852.

2 WLADIMIR BETZ, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Mathem.-phys. Cl. 1866. 22. Mai.

3 J. GAD, Studien über die Beziehungen des Blutstromes in der Pfortader zum Blutstrome in der Leberarterie. Diss. Berlin 1873.

und die Pfortader durch die Leber führen, so würde unbedenklich die unvergleichlich grössere Weite der letzteren (ihr Querschnitt übertrifft den der Vene nach BETZ um das Fünfundzwanzigfache) sie als die ganz überwiegende Blutquelle für die Leber charakterisiren, wenn nicht das Blut in der Arterie unter viel höherem Drucke stände, — vielleicht die Ursache einer viel grösseren Geschwindigkeit. Allein man darf nicht übersehen, dass das Arterienblut viel höhere Widerstände zu überwinden hat, dem doppelten vor ihm liegenden Capillarnetze entspringend, welche die Geschwindigkeit herabmindern müssen. In wie hohem Grade dies geschieht, lehren die BETZ'schen Beobachtungen. Bei gleichem Einflussdrucke für beide Gefässe (von 400 Mm. Gummilösung) trieb er auf dem Pfortaderwege die 61fache Flüssigkeitsmenge, wie auf dem Arterienwege, durch die Leber, wenn der Strom nur durch das eine oder durch das andere dieser Gefässe ging, und in andern Versuchen die 67fache[1] Menge, wenn beide Gefässe gleichzeitig durchströmt wurden. Selbst wenn der Einflussdruck für die Arterie auf 850 Mm. erhöht wurde, ging durch die Pfortader noch immer die 48fache Flüssigkeitsmenge. Danach darf man mit Sicherheit annehmen, dass trotz des hohen Druckes in der Arterie doch ihre Blutspende an die Leber der von der Pfortader gelieferten um sehr Erhebliches nachsteht.

Nach diesen Erörterungen ergiebt sich für den Blutstrom in der Leber etwa Folgendes:

1. Die hauptsächlichste Versorgung derselben geschieht durch die Pfortader.

2. Die Triebkraft für ihren Blutstrom wird, abgesehen von dem Aortendrucke, beherrscht
   a) durch den Thätigkeitsgrad des Nv. splanchnicus;
   b) durch die Darmbewegungen;
   c) durch die Athembewegungen, da jede Inspiration
      α) dem Blute in der V. portae eine Beschleunigung ertheilt,
      β) die Ansaugung des Lebervenenblutes erhöht.

3. Die Spannung des Inhaltes der interlobulären Arterien und Gallengänge übt einen merklichen Einfluss auf den Pfortaderstrom aus, sofern dieser eine mit dem Ausdehnungsgrade jener Canäle wachsende Hemmung erfährt.

4. Der Strom der Leberarterie, dem Pfortaderblutstrome unter allen Umständen weit nachstehend, schwillt an, wenn der letztere heruntergeht.

---

1 Beide Zahlen sind nicht mit einander vergleichbar, weil es sich um verschiedene Lebern handelt.

Sinkt der Blutgehalt und damit der Druck in der Pfortader auf ein Minimum, wie nach Unterbindung derselben, so tritt ein Rückstau von Blut durch die Lebervene in das Capillargebiet der Leber ein (COHNHEIM und LITTEN[1], CL. BERNARD[2]), der aber für die dauernde Unterhaltung der Gallenabsonderung nicht ausreicht.

2. *Einfluss des Blutstromes in der Leber auf die Gallenabsonderung.*

Leicht zu bestätigende Erfahrungen lehren, dass die Gallenabsonderung zwar noch bei sehr geringen Werthen des Blutdruckes fortbesteht, aber trotzdem mit Veränderungen des Blutstromes innerhalb gewisser Grenzen entsprechende Veränderungen erfährt. Wenn man bei Hunden, denen Fisteln gleichzeitig der Gallenblase und der Harnleiter angelegt worden sind, den Blutdruck durch starke Blutentziehungen oder durch Halsmarksdurchschneidung heruntersetzt, sieht man oft genug die Nierenabsonderung aufhören, die Leberabsonderung fortdauern. Gleichwohl steht letztere in unverkennbarer Abhängigkeit von dem Blutstrome, wie folgende Thatsachen beweisen.

A) Blutentziehungen.

Nach starken Blutentziehungen sinkt die Absonderungsgeschwindigkeit der Galle[3]), — während gleichzeitig ihr Gehalt an festen Theilen steigt.

Ich muss ausdrücklich hervorheben, dass es erforderlich ist, die Blutentziehung bis zu einer sehr bedeutenden Erniedrigung des Aortendruckes zu treiben, wenn der Einfluss auf die Gallenabsonderung deutlich hervortreten soll; in einer meiner Beobachtungen sank in Folge starken Aderlasses der Carotidendruck von 103 Mm. auf 55 Mm., ohne dass die Secretionsgeschwindigkeit der Galle sich gemindert hätte.

B) Mechanische Hemmung der Lebercirculation.

1. Verminderung des Capillardruckes in der Leber durch Schliessung einer Anzahl von Wurzeln der Pfortader setzt die Absonderung herab (KÖRNER und STRUBE).

Zu gleichem Resultate führt, wenn man an einem einzelnen Leberlappen experimentirt,

a) Schliessung des zu demselben tretenden Pfortaderzweiges, während der entsprechende Arterienzweig offen bleibt, —

1 COHNHEIM & LITTEN, Arch. f. pathol. Anat. LXVII. S. 153. 1876.
2 CL. BERNARD, Leçons sur le diabéte. p. 341. Paris 1877.
3 KÖRNER & STRUBE, Studien des physiologischen Instituts zu Breslau. II. S. 101. 1863. — RÖHRIG, Wiener med. Jahrb. II. S. 7. 1873.

wodurch natürlich der intralobuläre Capillardruck erheblich vermindert wird,

β) Verengerung des betreffenden Pfortaderzweiges, während die begleitende Arterie geschlossen ist.[1]

Bei Verschliessung des ganzen Pfortaderstammes sahen Röhrig wie Asp bedeutende Verlangsamung der Absonderung, die sich nach Wiedereröffnung nur allmählich wieder herstellt; doch lassen derartige Beobachtungen sich nur kurze Zeit fortsetzen, weil die Thiere bald zu Grunde gehen. Deshalb stellte Asp seine ausführlichen Versuche nur an einem Lappen der Kaninchenleber mit den zugehörigen Gefässen an. Bei geschlossener Arterie gelang es ihm, durch hinreichende Verengerung des den Lappen speisenden Pfortaderzweiges die Absonderung wesentlich sinken, beim Freigeben des Blutstromes dieselbe wieder steigen zu sehn, z. B.

Zeit des Auffangens	Galle in 10	Procentgehalt	Pfortaderast
0—10′	1,40	1,78	offen
30′—50′	1,60	1,60	wenig verengt
50′—110′	0,45	1,79	stark verengt
110′—140′	1,40	1,87	offen
200′	0,30	1,53	verengt
226′	0,88	1,55	offen

2. Aber auch Verengerung der V. cava adscendens, welche nothwendig den Druck in den Lebercapillaren steigert, während die Stromgeschwindigkeit heruntergeht, hat Verlangsamung der Absonderung zur Folge.[2]

C) Rückenmarksreizung.

Reizung des Rückenmarkes, sei es direct[3] durch Inductionsströme, sei es indirect durch electrische Erregung sensibler Nerven[4], sei es durch Strychnininjection[5] führt zu Verminderung der Gallenabsonderung, weil durch jene Eingriffe Verengerung der Eingeweidearterien und somit Herabsetzung des Pfortaderblutstromes erzielt wird. Der Verminderung des Gallenausflusses geht oft eine kurze Beschleunigung voraus. Hat die Reizung und mit ihr die Verengerung der die Pfortader speisenden Arterien lange gewährt, so steigt nach Beendigung derselben die Gallenabsonderung nur sehr langsam wieder

1 Asp, Arbeiten d. physiol. Anst. zu Leipzig aus dem Jahre 1873.
2 Röhrig, Wiener med. Jahrb. II. 1873. S. 5 des Sep.-Abdr.
3 J. Lichtheim, Ueber den Einfluss der Rückenmarksreizung auf die Gallenabsonderung. Diss. S. 11. Berlin 1867. — R. Heidenhain, Studien d. physiol. Inst. zu Breslau. IV. S. 226. 1868.
4 R. Heidenhain, Ebenda. — Röhrig in der oft citirten Arbeit. — J. Munk, Arch. f. d. ges. Physiol. VIII. S. 151. 1874.
5 Noch nicht veröffentlichte Beobachtungen von mir.

an, offenbar weil unter der andauernden ungenügenden Blutversorgung der secretorische Apparat der Leber gelitten hat und sich nur allmählich wieder erholt.

Bei derartigen Beobachtungen über die Schwankungen der Absonderungsgeschwindigkeit in kürzeren Zeiträumen ist es nothwendig, den Gallenausfluss möglichst unabhängig von den contractilen Elementen der Gallenwege zu machen; ihre Einwirkung lässt sich, wenn auch nicht beseitigen, so doch vermindern, wenn man die Gallenfistel nicht an der Gallenblase, sondern an dem Duct. choledochus nach Verschliessung des Duct. cysticus anlegt. Es ist ferner erforderlich, die Aenderungen der Ausflussgeschwindigkeit genauer, als durch Wägung des Secretes zu verfolgen, weil bei dieser Bestimmungsweise die Galle doch mindestens 10 bis 15 Minuten hindurch aufgefangen werden muss, um genügende Quantitäten zu erhalten. Man beobachtet am Besten das Vorrücken der Gallensäule in einer mit der Fistel in Verbindung stehenden horizontalen und in Millimeter getheilten dünnen Glasröhre, oder man lässt nach Röhrig die Galle aus der Fistelcanüle austropfen und bestimmt die zwischen je 2 Tropfen verfliessende Zeit.

Dass der Grund der Verminderung der Absonderung bei den obigen Eingriffen in der Verengerung der Eingeweidearterien und der durch sie herbeigeführten Anämie des Pfortadergebietes liegt, geht schon mit Sicherheit aus dem zeitlichen Zusammenfallen des geringsten Werthes der Absonderungsgeschwindigkeit mit dem höchsten Werthe des Aortendruckes hervor [1], welcher ja bekanntlich bei Reizung des Halsmarkes oder der sensiblen Nerven, wie bei Strychnin-Injection in Folge hochgradiger Verengerung der meisten Arterien steigt. — Nicht in demselben Maasse klar liegt die Ursache der oft, namentlich bei sensibler Reizung auftretenden primären Beschleunigung des Gallenausflusses. Sie tritt am stärksten ein, wenn die Gallenwege durch Secret ausgedehnt sind, was man leicht dadurch erreichen kann, dass man die horizontale Glasröhre, in welcher die Geschwindigkeit des Gallenstromes bestimmt wird, mehr oder weniger über das Niveau der Fistel erhebt, um die Gallenwege unter einen dieser Erhebung entsprechenden Druck zu setzen. Da die Grösse der primären Beschleunigung des Ausflusses mit der Höhe dieses Druckes, also dem Ausdehnungsgrade der Gallenwege wächst, handelt es sich offenbar bei jener anfänglichen Steigerung der Ausflussgeschwindigkeit nicht sowohl um eine stärkere Bethätigung der Absonderung, als um eine mechanische Austreibung des in den Gallenwegen gestauten Secretes durch die in ihren Wandungen gelegnen contractilen Elemente.

Auf Gefässverengerung und Unterbrechung des Blutstromes ist es auch wahrscheinlich zu beziehen, wenn Pflüger [2] bei minutenlanger Durchleitung starker electrischer Schläge durch die Leber die Absonderung aufhören oder sich verlangsamen und diese Verzögerung längere Zeit nach der Reizung fortbestehen sah. Doch spielt dabei möglicher Weise auch eine directe Insultation der Leberzellen durch die Inductionsströme mit,

1 Kube & Szostakowski, Studien d. physiol. Inst. zu Breslau. IV. S. 240. 1868.
2 Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. II. S. 192. 1869.

wie ja letztere bei hinreichender Intensität auch die Bewegungen amöboider Zellen auf längere Zeit zu unterbrechen im Stande sind.

J. Ranke[1] sah bei Kaninchen die Gallenabsonderung sinken, wenn er ihre Hinterextremitäten durch hindurchgeleitete Inductionsströme tetanisirte; er glaubt in der Abnahme der Secretion eine Folge vermehrter Blutfülle der thätigen Muskeln zu sehen, welche auf Kosten des Pfortadergebietes sich herstelle. Allein es liegt viel näher, an eine reflectorische Verengerung der Abdominalgefässe zu denken, welche ja bei jeder starken sensibeln Reizung eintritt und ganz nothwendig auch bei Ranke's Versuchen vorhanden war.

D) Durchschneidung des Rückenmarkes.

Durchschneidung des Rückenmarkes in seinem Halstheile hat bekanntlich hochgradige Herabsetzung des Druckes und der Stromgeschwindigkeit in dem gesammten Gefässsysteme zur Folge. Hand in Hand damit geht ein erhebliches Sinken der Gallenabsonderung[2], welche schliesslich vollständig stockt.

E) Trennung der Nv. splanchnici.

Diese Operation bedingt Lähmung der Unterleibsgefässe, welche bei Kaninchen eine sehr bedeutende, bei Hunden eine minder bedeutende Verminderung des arteriellen Druckes im Gefolge hat. Bei letzteren Thieren steigt einige Minuten nach der Durchschneidung jener Nerven die Absonderungsgeschwindigkeit der Galle erheblich und auf längere Dauer an. Die offenbare Ursache liegt in der Erweiterung der die Pfortaderwurzeln speisenden Arterien, in Folge deren Druck und Stromgeschwindigkeit im Gefässgebiete der letzteren wachsen.

Da die Beobachtungen über die Folgen der Splanchnicus-Trennung noch nicht von mir veröffentlicht sind, mögen hier einige Versuchsbeispiele Platz finden. Object der Untersuchung waren curarisirte Hunde. Die Gallenmengen wurden dadurch bestimmt, dass mit der Blase eine horizontale, in Mm. getheilte Glasröhre in Verbindung gesetzt war, in der das Vorrücken der Gallensäule von Minute zu Minute beobachtet wurde.

Vers. I. Die Gallensäule rückte in den einzelnen auf einander folgenden Minuten vor

1. Vor der Trennung der Splanchnici um 19—23—16—20—17—21—17—15—15—15—15—16—20—13—17—17—15—21—19—20 Mm. — Der Carotidendruck schwankte zwischen 64 und 85 Mm.

---

1 J. Ranke, Die Blutvertheilung und der Thätigkeitswechsel der Organe. S. 101 u. fg. Leipzig 1871.

2 Asp, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1873. S. 89.

2. Unmittelbar darauf nach Durchreissung der Splanchnici: 7—21—20—27—28—28—27—31—28—24—25—22—23. — Der Carotidendruck sank auf 40—45 Mm.

Vers. II. Vor der Trennung der Splanchnici: 6—4—3—4—3—6—6—11—9—14—8—3—3—10. — Gleichzeitiger Carotidendruck 160—175 Mm.

Nach derselben: 6—6—6—5—7—3—25—32—25—32—33—27—35—35—35—38—32—30—35—40. — Der Carotidendruck sank von 170 auf 110—120.

Bei Kaninchen beobachtete schon J. Munk eine, wenngleich sehr geringgradige, Steigerung der Absonderung nach Trennung der Splanchnici.

F) Reizung der Splanchnici.

Sie hat, ganz wie die Rückenmarksreizung, nach kurz vorübergehender Beschleunigung erhebliche Verlangsamung des Gallenausflusses im Gefolge[1], offenbar Dank der Herabsetzung des Druckes und der Geschwindigkeit des Pfortaderstromes.

G) Hochgradige Steigerung des Pfortaderdruckes durch Bluttransfusion.

Alle soeben aufgeführten Thatsachen weisen darauf hin, dass wenigstens innerhalb gewisser Grenzen mit Verminderung der Blutzufuhr zur Leber die Secretionsgeschwindigkeit der Galle abnimmt, mit Steigerung der Blutzufuhr in die Höhe geht. Doch giebt es für die Steigerung eine Grenze, welche ohne Gefährdung des secretorischen Apparates nicht überschritten werden darf. Um Druck und Stromgeschwindigkeit in der Pfortader höher zu treiben, als es bei den obigen Beobachtungen geschehen war, transfundirte ich in eine Milzvene Blut unter mittlerem arteriellem Drucke, entweder direct, indem ich die Carotis eines Hundes mit der Milzvene eines zweiten verband, oder indirect, indem ich defibrinirtes auf Körpertemperatur erwärmtes Hundeblut aus einem Druckgefässe unter einem Drucke von 100 Mm. Quecksilber überleitete. Die Gallenabsonderung sinkt, wenn die übergeleitete Menge nicht zu gering ist, schnell auf einen sehr niedrigen Werth, auch dann, wenn die Transfusion von Thier zu Thier bei starker Dyspnoe des Blutspenders geschieht, so dass das übergeleitete Blut nicht die Eigenschaften des arteriellen besitzt. Zu hoher Druck in der Pfortader hemmt also den Gallenausfluss. Wird darauf aus der Pfortader Blut entzogen, so steigt die Absonderung nicht sofort, sondern nur sehr allmählich wieder an.

Die unter den obigen Bedingungen auftretende Hemmung beruht auf den mechanischen Verhältnissen des Blutstromes in der Leber.

---

1 J. Munk, Arch. f. d. ges. Physiol. VIII. S. 160. 1874.

Werden unter ungewohnt hohem Drucke die interlobulären Pfortaderäste erheblich über das normale Maass ausgedehnt, so comprimiren sie die neben ihnen verlaufenden interlobulären Gallencanäle und verhindern dadurch den Abfluss des Secretes. Dazu kommt aber eine noch nach dem Tode an mikroskopischen Schnitten nachweisbare starke Dilatation der intralobulären Blutcapillaren, welche die Leberzellen zusammenpresst und dadurch in ihrer Thätigkeit so erheblich stört, dass sie nach Entlastung des hyperämischen Organes durch Blutentziehung erst nach längerer Zeit wieder in früherer Weise leistungsfähig werden.

IV. Der Secretionsdruck der Galle.

Der Parallelismus, welcher innerhalb gewisser Grenzen zwischen dem Drucke und der Stromgeschwindigkeit innerhalb des Pfortadergebietes einerseits, der Absonderungsgeschwindigkeit der Galle andrerseits besteht, legt die Annahme nahe, dass die wesentliche Triebkraft für die Flüssigkeitsabsonderung der Leber in dem intralobulären Capillardrucke zu suchen sei.

Freilich sind die anatomischen Verhältnisse einer solchen Folgerung von vornherein nicht günstig. Denn ehe Wasser aus den Blutcapillaren in die Gallencapillaren zu gelangen im Stande ist, muss dasselbe die pericapillären Lymphräume und die Leberzellen durchsetzen, um an der Oberfläche der letzteren an enge begrenzten Stellen, nämlich an den schmalen Berührungszonen der Leberzellen mit den Gallenwegen, in die letzteren überzugehen. Eine mechanische Filtration auf so verwickelten Wegen scheint schwer verständlich.

Vergleichende Messungen des Druckes in den Gallenwegen der secernirenden Leber und in der Pfortader unterstützen jene Zweifel und widerlegen jene Vermuthung auf das Bündigste.

Die Druckhöhe, bis zu welcher in einer mit den Gallenwegen in Verbindung stehenden verticalen Glasröhre die Galle ansteigt, bestimmten Friedländer und Barisch[1] bei Meerschweinchen zu 184 bis 212 Mm. oder rund 200 Mm.

Die Gallensäule steigt in der Glasröhre mit abnehmender Geschwindigkeit bis zu jenem Maximo, d. h. also, so lange der Druck in den Gallenwegen noch niedrig ist, fliesst aus denselben in der Zeiteinheit weniger Galle aus, als wenn der Druck in den Gallenwegen bereits höhere Werthe erreicht hat. Macht man mehrere

1 Friedländer & Barisch, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1860. S. 659.

Druckbestimmungen hinter einander, so fallen die späteren Werthe in der Regel geringer aus als die früheren, was darauf hinzudeuten scheint, dass die Secretion unter dem Einflusse des auf den Zellen lastenden Gallendruckes allmählich erlahmt.

Die maximale Steighöhe des Secretes giebt, wie schon bei Gelegenheit des Speicheldruckes ausführlich besprochen worden, keineswegs ein Maass für die Grösse der Secretionskraft. Sie bezeichnet vielmehr nur denjenigen Druckwerth, bei welchem in jedem Augenblicke so viel Flüssigkeit secernirt wird, als in den ableitenden Gallenwegen durch Filtration resp. Resorption nach Aussen befördert wird. Ueber den Vorgang der Resorption wird später noch ausführlicher gehandelt werden.

Der geringe Werth des „Secretionsdruckes" macht es verständlich, dass in pathologischen Fällen verhältnissmässig unbedeutende Widerstände für den Abfluss der Galle aus dem Choledochus in den Darm genügen, um Gallenstauung, Gallenresorption und in Folge derselben Gelbsucht herbeizuführen.

Die Druckwerthe für das Pfortaderblut fand Basch[1] bei einer Reihe von Beobachtungen an Hunden mit durchschnittenen Nv. splanchnicis[2] in den Grenzen von 7 bis 16 Mm. Quecksilber (= 91 bis 208 Mm. Gallenhöhe, wenn ich das specifische Gewicht der Galle gleich dem des Wassers setze) schwankend. Es erreichen also die Ziffern des Pfortaderdruckes beim Hunde kaum die Zahlen des Gallendruckes bei Meerschweinchen.

Gleichzeitige Messungen des Gallendruckes und des Druckes in einem Zweige der V. mesenterica superior[3] bei Hunden ergaben mir als constantes Resultat, dass der Gallendruck den Pfortaderdruck stets um Erhebliches übertrifft.

Bei einer Reihe von Hunden fand ich

	Gallendruck	Druck in der V. mesent. sup.
1.	220 Mm. kohlens. Natron	90 Mm. kohlens. Natron
2.	175 „ „ „	67 „ „ „
3.	204 „ „ „	90 „ „ „
4.	110 „ „ „	50 „ „ „
5.	180 „ „ „	65 „ „ „

Unter diesen Umständen wird es unstatthaft, die Secretion des Wassers in der Leber als mechanische Folge des Blutdruckes, also

1 S. Basch, Arbeiten d. physiol. Inst. zu Leipzig. 1875. S. 27.

2 Es ist zwar nicht ausdrücklich bemerkt, dass die Nv. splanchnici durchschnitten waren; aber da an denselben Reizversuche mit gleichzeitiger Messung des Blutdruckes angestellt wurden, ist die vorgängige Durchschneidung mit Sicherheit vorauszusetzen, da ja sonst bei der hohen Sensibilität dieser Nerven reflectorische Drucksteigerung unvermeidlich gewesen wäre.

3 In noch nicht weiter veröffentlichten Versuchen, die von mir in Verbindung mit den Studirenden v. Ferntheil, Kreszinski, Werner, Musiel angestellt worden sind.

als blosse Filtration anzusehen. Der Blutdruck muss ja natürlich in den intralobulären Blutcapillaren noch geringer sein, als im Stamme der Pfortader, also auch geringer als der Druck in den Gallenwegen. Die Gallenabsonderung kann unmöglich ein blosser physikalischer Filtrationsvorgang sein, zu welchem sie die innerhalb gewisser Grenzen stattfindende Abhängigkeit der Secretion von dem Blutstrome in der Pfortader zu stempeln schien.

Wenn aber die Secretionskraft nicht von dem Blutdrucke abgeleitet werden kann, so bleibt Nichts übrig, als ihre Quelle in einer activen Thätigkeit der Leberzellen zu suchen, die hier freilich ebenso wenig genauer definirt werden kann, wie die secretorische Thätigkeit der Zellen in den früher besprochenen Drüsen.

V. Einfluss des Nervensystems auf die Absonderung.

Steht jene secretorische Thätigkeit der Zellen unter unmittelbarem Einflusse des Nervensystems?

Alle bisher bekannten Thatsachen führen zu einer negativen Antwort auf jene Frage. Denn es ist weder gelungen, durch Trennung sämmtlicher von aussen zur Leber tretenden Nerven[1] die Gallenabsonderung aufzuheben, — was ja bei den Speicheldrüsen geschieht, — noch durch Reizung irgend welcher jener Nerven die stockende Absonderung ins Leben zu rufen oder die vorhandene zu beschleunigen. An Bestrebungen nach dieser Richtung hin hat es nicht gefehlt. Sie haben aber nur zur Erkenntniss der oben bereits besprochenen vasomotorischen Einflüsse der Centralorgane resp. des Splanchnicus oder zur Aufdeckung nebensächlicher Erscheinungen geführt, die in keiner unmittelbaren Beziehung zur Absonderung stehen.

Dahin gehört die Thatsache[2], dass nach Durchschneidung beider Vagi die aus einer Blasenfistel ausfliessende Gallenmenge erheblich sinkt. Die Veranlassung dazu liegt nur in der durch jene Operation hervorgerufenen Aenderung der Athemzüge, welche an Zahl bekanntlich ab-, an Tiefe zunehmen. Für diesen lediglich indirecten Zusammenhang sprechen folgende Umstände: 1. Einseitige Vagustrennung ändert die Gallenmenge nur dann, wenn die Athemfrequenz sinkt, was bekanntlich nicht immer der Fall ist. 2. Stellt man nach Trennung der Vagi durch künstliche Lufteinblasungen die ursprüngliche Athmungsziffer wieder her, so steigt auch die Gallenmenge wieder in die Höhe. 3. Trennung der Vagi dicht unter dem Zwerchfelle lässt, wie die Athemfolge, so auch die Gallenmenge

1 Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. II. S. 192. 1868.
2 R. Heidenhain, Studien d. physiol. Inst. zu Breslau. II. S. 82. 1863.

unbeeinflusst. 4. Reizung der Vagi an derselben Stelle hat keine merkliche Einwirkung auf die Gallenmenge. — Der Einfluss der Athmung ist in erster Linie auf die Austreibung des in den Gallenwegen bereits vorhandenen fertig gebildeten Secretes zu beziehen: jede Drucksteigerung in der Abdominalhöhle, durch Zwerchfellscontraction herbeigeführt, presst ein gewisses Quantum Galle aus den Gallenwegen. Gleichzeitig wird aber durch jede Inspiration (s. oben) der Blutstrom in der Leber beschleunigt, was von Einfluss auf die Absonderungsmenge sein mag.

Cl. Bernard's bekannte Entdeckung der Folgen, welche Verletzung des Bodens des vierten Ventrikels für die Zuckerbildung in der Leber ausübt, gab Veranlassung zu Versuchen über etwaige Aenderungen der Gallenbildung durch die Piqûre. A. Freundt und L. Graupe [1] fanden keinen Unterschied zwischen den Gallenquantitäten normaler und künstlich diabetisch gemachter Meerschweinchen, Naunyn [2] dagegen beobachtete bei Kaninchen nach dem Stiche kurzen Stillstand (5—10 Min.) der Secretion, auf welchen erneute, aber doch stark verlangsamte Absonderung folgte. Der Stillstand beruht ohne Zweifel auf vorübergehender Gefässverengerung der Arterien des Pfortadergebietes in Folge der mechanischen Reizung der Medulla; die Ursache der Herabsetzung beim Wiederbeginn lässt sich ohne Berücksichtigung sonstiger Nebenumstände, wie der Athmungsziffer, des Blutdruckes u. s. f. nicht angeben.

Wenn nun ein Einfluss der von aussen an die Leber tretenden Nerven auf die secernirenden Zellen nicht erweislich ist, so liegt die Frage nahe, ob innerhalb der Leber secretorische, wie innerhalb des Herzens motorische, Centra anzunehmen seien, von denen die Thätigkeit der Zellen abhängt, — eine von Pflüger vertheidigte Anschauung, — oder ob die Leberzellen unabhängig von jedem Nerveneinflusse ihrer absondernden Function vorstehen. Eine Antwort muss zukünftiger Forschung überlassen bleiben.

VI. Ursachen der Steigerung der Absonderung während der Verdauung.

Die in den letzten Abschnitten mitgetheilten Thatsachen geben einige Anhaltspuncte zur Beurtheilung der Frage, durch welche Ursachen wohl die Steigerung der Secretion während der Verdauung herbeigeführt werde. Eine solche tritt erstens (s. oben Drittes Capitel, II, 2) unmittelbar nach der Speiseaufnahme, zweitens zwischen der 12. bis 16. Verdauungsstunde auf. Die erstere Steigerung beginnt bald nach Anfüllung des Magens. Bidder und Schmidt [3] sahen bei Hunden mit permanenten Fisteln die Darreichung von Wasser,

1 R. Heidenhain, Studien d. physiol. Inst. zu Breslau. II. S. 69. 1868.
2 Naunyn, Arch. f. exper. Pathol. III. S. 24. 1874.
3 Bidder & Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. S. 166. Mitau und Leipzig 1852.

Röhrig[1] die Injection von Wasser in den Darm von schnellem Wachsthum der Absonderung begleitet. Zawilski[2] bemerkte bei Kaninchen mit frisch angelegten Fisteln, wenn ihre Absonderung im Sinken begriffen war, sofortige Steigerung nicht blos der Absonderungsgeschwindigkeit, sondern auch des Gehaltes des Secretes an festen Bestandtheilen, wenn in kurzen Zwischenräumen (1—2 Minuten) kleine Mengen von Wasser in den Magen injicirt wurden. Bei allen diesen Beobachtungen handelt es sich in erster Linie nicht um Vermehrung des Wassergehaltes des Blutes. Denn einerseits hat directe Einführung von Wasser in den Kreislauf keine wesentliche Steigerung zur Folge (Körner und Strube[3], Röhrig[4]), andrerseits bewirkt nach Wahrnehmungen von Bidder und Schmidt auch Zufuhr von festen Speisen (Fleisch) in den Magen sofortige Secretionsbeschleunigung. Es muss demnach ein durch die Einwirkung der Ingesta auf die Magenschleimhaut hervorgerufener Reflexact vorliegen, der, da wir secretorische Nerven nicht kennen, auf die Gefässinnervation zu beziehen ist. Anfüllung des Magens hat bekanntlich reflectorische Erweiterung seiner Gefässe zur Folge: mit derselben verbindet sich in erster Linie Steigerung des Pfortaderblutstromes, in zweiter Linie Steigerung der Absonderung.

Die zweite Secretionsbeschleunigung fällt in eine Zeit, zu welcher bei Hunden nach reichlicher Fütterung der Magen sich der Hauptsache nach entleert hat und Verdauung wie Absorption im Dünndarme im vollen Gange sind. Hier wird die reflectorische Erweiterung der Darmgefässe von Einfluss auf die Absonderung sein, welche auf der Höhe der Darmverdauung so bedeutend wird, dass die Venen des Dünndarmes, des Pankreas — beiläufig nach wiederholten Beobachtungen von mir auch die der Milz — helles Blut führen.

Zu dieser Begünstigung der Absonderung durch Erweiterung der Pfortaderquellen tritt aber wahrscheinlich noch eine unmittelbare Einwirkung gewisser aus dem Darme resorbirter Substanzen auf die secernirenden Apparate der Leber, welche deren Thätigkeit steigert. Sicher ist es ja, dass Resorption von Galle im Darme oder Injection

1 Röhrig, Wiener med. Jahrb. II. S. 7 u. 8. 1873.
2 Zawilski, Krakauer Wochenschr. 1877. No. 10. — Hofmann & Schwalbe's Jahresber. 1877. S. 219. Ref. Nawrocki.
3 Körner & Strube, Studien d. physiol. Instituts zu Breslau II. S. 94. 1863.
4 Röhrig (Wiener med. Jahrb. II. S. 7 u. 8. 1873) sah zwar bei Injection von Wasser in das Blut eine Steigerung der Ausflussgeschwindigkeit der Galle. Da diese aber nur um wenige Secunden den Act der Injection überdauerte, ist sie nicht sowohl auf gesteigerte Absonderung, als auf beschleunigte Austreibung des Secretes zu beziehen.

gallensaurer Salze in das Blut die Absonderung beschleunigt (s. oben Drittes Capitel, II, 4). In ähnlicher Weise mögen noch andere aus dem Darminhalte während der Verdauung absorbirte Substanzen anregend auf die secernirenden Elemente der Leber wirken, eine durch künftige Versuche zu prüfende Vermuthung, welche in den Erfahrungen über die Einwirkung gewisser Arzneisubstanzen auf die Absonderung eine Stütze findet.

Untersuchungen von Röhrig (in seiner oft citirten Arbeit) und besonders von Rutherford und Vignal[1] haben die Einwirkung einer grösseren Anzahl von Arzneisubstanzen auf die Gallenabsonderung genauer kennen gelehrt. Bei Einführung in den Darmcanal wirken stark beschleunigend Podophyllin, Aloe, Rhabarber, Colchicin, Evonymin, Iridin, Ipecacuanha, Coloquinten, Jalappe, phosphorsaures Natron, eine Mischung von Salpetersäure und Salzsäure. Schwächer, aber doch deutlich wirksam sind Senna, Sanguinarin, Leptandria, schwefelsaure Alkalien. Calomel, in der ärztlichen Praxis als stark gallentreibendes Mittel angesehen, wirkte weder vom Magen, noch vom Darmcanal aus, dagegen sehr kräftig Sublimat, wenn derselbe gleichzeitig mit Galle in den Darmcanal gebracht wurde.

VII. Zur Theorie der Gallenabsonderung.

Eine eingehendere Vorstellung über die Vorgänge in den absondernden Zellen ist für die Leber bis jetzt noch weniger zu gewinnen, als für manche der früher behandelten Drüsen. Das Folgende ist deshalb lediglich als Material für eine dereinstige Theorie der Lebersecretion anzusehen.

Die Bildung der zahlreichen specifischen Gallenbestandtheile in den Leberzellen lässt den Ablauf verwickelter chemischer Processe innerhalb derselben voraussetzen, um so complicirter, als ja neben den Gallensäuren und Gallenfarbstoffen in ihnen noch das Glycogen entsteht. Einen inneren Zusammenhang zwischen Gallenabsonderung und Glycogenbildung vorauszusetzen, liegt bis jetzt kein sicherer Anhalt vor, da ja die Gallensecretion bis zum Hungertode fortwährt, während die Glycogenbildung bei längerer Nahrungsentziehung erlischt. Doch wird wohl nicht blos mir die Vorstellung schwierig erscheinen, dass in derselben Zelle zwei chemische Processe neben einander herlaufen sollten, ohne mit einander in Beziehung zu stehen.

Die augenfällige Aenderung, welche das mikroskopische Verhalten der Leberzellen auf der Höhe der Absonderung erfährt, wird bei eingehenderer Untersuchung ohne Zweifel Anhaltspuncte zur Be-

1 Rutherford & Vignal, Journ. of anat. and physiol. X. p. 253. 1876, XI. p. 61 u. 623. 1877.

antwortung der Frage liefern, in welcher Beziehung die verschiednen morphologischen Bestandtheile der Zelle zur Gallen- und zur Glycogenbildung stehen.

So viel lässt sich schon jetzt übersehen, dass der Absonderungsvorgang in der Leber nach gewissen Seiten hin Analogieen mit dem Absonderungsvorgange in anderen Drüsen, z. B. den Speicheldrüsen, bietet.

Wie in der Speicheldrüse, ist in der Leber der Absonderungsprocess mit lebhafter Kohlensäurebildung verknüpft, — den Beweis dafür liefert der hohe Kohlensäuregehalt der Galle, wenn sie alkalisch ist, nach Pflüger[1] und die Kohlensäurespannung in dem Secrete, welche nach Strassburg[2] die Spannung im venösen Blute übertrifft.

Wie bei der Speichelabsonderung, wird bei der Gallenabsonderung Wärme frei. Denn Cl. Bernard[3] fand die Temperatur des Lebervenenblutes constant höher, als die des Pfortaderblutes; die Differenz stieg während der Verdauung, also zur Zeit lebhaftester Gallenabsonderung, auf ihr Maximum (0,7—0,9° C.).

Cl. Bernard geht aber wohl zu weit, wenn er in dem Blute der Lebervene die absolut höchste Temperatur des Körpers anzutreffen vermeint. Wenigstens habe ich oft genug bei thermoelectrischen Messungen das Parenchym der Leber nicht wärmer gefunden, als das andrer Abdominalorgane, z. B. der Milz. Die Temperatur in den Venen dieser Organe würde deshalb wohl ebenso hoch als in der Lebervene gefunden werden, wenn sie der Messung zugänglich wären.

Wie für die Speicheldrüse ferner, so ist auch für die Leber der Druck, unter welchem ihr Secret entsteht, höher als der Blutdruck in den Capillaren des Organes. Das Wasser der Galle darf also nicht als einfaches Blutfiltrat angesehen werden. Seine Absonderung muss durch eine active Thätigkeit der secernirenden Zellen zu Stande kommen. Doch ist der Grad dieser Thätigkeit von dem Blutstrome in der Leber innerhalb gewisser Grenzen abhängig. Denn der Gallenstrom schwillt innerhalb gewisser Breite mit dem Pfortaderstrome an und ab. Wenn nicht der steigende und sinkende Druck in den Lebercapillaren die Ursache jenes Abhängigkeitsverhältnisses sein kann, so ergiebt sich von selbst der Schluss, dass es die wachsende oder abnehmende Geschwindigkeit des Blutes in der Leber sein muss, welche die Absonderung beschleunigt oder verlangsamt, mit andern Worten, dass der Grad der Thätigkeit der Leberzellen bedingt wird durch die Blutmenge, welche in der Zeiteinheit an ihnen vorüber-

1 Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. II. S. 174. 1869.
2 Strassburg, Ebenda. V. S. 94. 1872.
3 Cl. Bernard, Compt. rend. XLIII. 1856. 18. Aug.

strömt, um ihnen Secretionsmaterialien und den für das Protoplasma unentbehrlichen Sauerstoff zuzuführen.

Auch in dieser Beziehung herrscht zwischen der Leber und den Speicheldrüsen eine gewisse Analogie; wenigstens darf auch in den letzteren die Blutgeschwindigkeit nicht unter eine gewisse Grenze sinken, wenn die secretorische Fähigkeit der Zellen nicht erlahmen soll.

Ein wesentlicher Unterschied aber zwischen den beiderlei Absonderungsorganen beruht darauf, dass die absondernde Thätigkeit der Speichelzellen an die Einwirkung der Nerven geknüpft ist, während die Secretion der Leberzellen ein „automatischer“ Act zu sein scheint.

Ueber diese Andeutungen für eine fernere Bearbeitung der Gallenabsonderung hinauszugehen, würde durch den heutigen Stand unsrer Kenntnisse nicht gerechtfertigt erscheinen.

ANHANG.

Einige aussergewöhnliche Vorgänge in der Leber.

1. Absonderung bei abnormer Blutzusammensetzung.

Für die Erforschung secretorischer Apparate ist die Untersuchung nicht blos ihrer normalen, sondern auch abnormer Absonderungsvorgänge von hervorragendem Interesse, welche bei quantitativen oder qualitativen Aenderungen der Blutzusammensetzung eintreten. Fast alle bezüglich der Galle beobachteten Thatsachen verdanken wir Mosler[1].

Hochgradige Steigerung des Wassergehaltes des Blutes hat, wie im Harne, so auch in der Galle, Auftreten von Eiweiss zur Folge, in dem letzteren Secrete später und in geringerer Menge, als in ersterem.

Traubenzucker, obschon in kleinen Quantitäten fortwährend in der Leber gebildet, erscheint in der Galle von Hunden erst nach Einführung sehr grosser Mengen in das Blut (bei mittelgrossen Hun-

1 Mosler, Untersuchung über den Uebergang von Stoffen aus dem Blut in die Galle. Inauguralabhandlung. Giessen 1857.

den 60—80 Grm). Bei Kaninchen genügt nach CL. BERNARD 1 Grm. pro Kilogramm Körpergewicht; merkwürdiger Weise tritt der Zucker bei diesen Thieren leichter in die Galle, als in den Harn über.[1] Rohrzucker geht auch bei Hunden schon nach Injectionen geringerer Mengen über, als Traubenzucker.

Während die Jodide der Alkalien schnell in der Galle erscheinen, konnten die Nitrate derselben gar nicht übergeführt werden. Mit grosser Schnelligkeit dagegen erscheint indigschwefelsaures Natron (natürliche Injectionen der Gallenwege nach CHRZONSCZEWSKI). Dasselbe wird nach DIACONOW[2] durch die Leber in fast so grosser Menge excernirt, wie durch die Nieren. — Schwefelsaures Kupferoxyd wurde erst gefunden, nachdem täglich 12 Gran in den Magen eingeführt worden waren, Quecksilber trotz grosser Dosen Calomels gar nicht. Ebenso wenig gingen Chinin und Benzoesäure über; der Uebertritt von Terpentinöl blieb fraglich.

II. Absorptionsvorgänge in der Leber.

Bei Besprechung des sogenannten Absonderungsdruckes ist bereits gezeigt worden, dass die Galle in einer mit der Gallenblase in Verbindung gesetzten verticalen Glasröhre höchstens auf 150 bis 200 Mm. ansteigt. Bei dieser Druckhöhe wird in den Läppchen in jedem Momente ebenso viel Flüssigkeit secernirt, als aus den Gallenwegen durch Resorption austritt. Stellt man durch Auffüllen von Flüssigkeit in der Glasröhre einen wesentlich höheren Druck her, so findet schnelles Absinken statt, zum Zeichen energischer Resorption. Verwendet man zur Einleitung derselben eine Lösung von indigschwefelsaurem Natron, so werden in kurzer Zeit solche Mengen des Salzes resorbirt, dass die Schleimhäute wie die äussere Haut und der Harn sich blau färben. Man kann auf diese Weise den Vorgang des pathologischen Resorptionsicterus vor seinen Augen unter dem Bilde einer künstlich erzeugten Blausucht verlaufen sehn.

Der Ort der Aufsaugung fällt nicht zusammen mit dem Orte der Absonderung. Diese geschieht innerhalb der Leberläppchen, jene im Bereiche der ableitenden interlobulären Gallengänge. Denn wenn man in die Gallenwege unter einem für lebhafte Resorption ausreichenden Drucke indigschwefelsaures Natron einfliessen lässt, findet man,

1 CL. BERNARD, Leçons sur les propriétés physiologiques et les alterations pathologiques des liquides de l'organisme. II. p. 208. Paris 1859.

2 DIACONOW, Ueber das Verhalten der Indigschwefelsäure im Organismus. — HOPPE-SEYLER, Med.-chem. Unters. Heft 2. S. 245. Berlin 1867.

auch nachdem grosse Mengen des Salzes resorbirt worden sind, dasselbe wohl in den interlobulären Gängen, aber nicht in den Gallencapillaren der Läppchen vor. Hier muss also die Absonderung fortgedauert haben, während dort die Aufsaugung vor sich ging. Daher erklärt es sich auch, dass, wenn man nach lange fortgesetzter Resorption der Galle wieder freien Abfluss unter Null Druck gestattet, dieselbe nach kurzer Zeit in ihrer natürlichen Farbe erscheint.

Aber auch in ihrer ursprünglichen Zusammensetzung. Denn wenn man den Abfluss der Galle einige Zeit hemmt, so dass reichliche Resorption stattfindet, wird das Secret, von Neuem frei abfliessend, keineswegs concentrirter.[1] Die Aufsaugung muss deshalb das Wasser und die festen Bestandtheile in demselben Verhältnisse betroffen haben, in welchem sie ursprünglich in der Galle enthalten sind.

Bei lange dauernden pathologischen Gallenstauungen treten andre Verhältnisse ein, als die oben geschilderten. Man findet die Leberzellen gelb tingirt, also offenbar mit Galle imbibirt. Die Aufnahme der Galle in die Zellen wird hier wahrscheinlich auf Umwegen zu Stande gebracht, so nämlich, dass das Secret in den interlobulären Gängen nach Aussen filtrirt und sich auf den Bahnen der Lymphwege in das Innere der Läppchen verbreitet. Man findet ferner nicht bloss in den ableitenden Gallenwegen[2], sondern auch in den Gallencapillaren[3] eingedickte Galle. Die Ursache liegt zweifellos in secundären Veränderungen, theils Catarrh der interlobulären Canäle, theils vielleicht Alteration der absondernden Zellen durch den lange auf ihnen lastenden Druck.

Die Geschwindigkeit der Resorption hängt nicht blos von der Höhe des in den Gallenwegen, sondern auch von der Grösse des in den Blutgefässen herrschenden Druckes ab, wie bereits Frerichs[4] vermuthete und experimentell nachzuweisen ist. Mit dem Sinken des Blutdruckes nimmt die Aufsaugung der Galle zu.

Einen Anhaltspunkt für die letztere Behauptung giebt schon die Beobachtung, dass der „Absonderungsdruck" sinkt, wenn die Aorta comprimirt wird[5]. Da aber jener Druck diejenige Spannung in den Gallenwegen bezeichnet, bei welcher Absonderung und Aufsaugung gleich sind, könnte jenes Sinken sowohl auf Verminderung der Secretion, als auf Steigerung der Resorption, als auf beiden Veränderungen gleichzeitig beruhen. Entscheidende Aufschlüsse dafür, dass Beschleunigung der Re-

---

1 Th. Lafftee, Beiträge zur Physiologie der Gallensecretion. Dissert. S. 16. Breslau 1873.

2 Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. I. S. 162. Braunschweig 1858.

3 Oscar Wyss, Arch. f. pathol. Anat. XXXV. S.

4 Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. I. S. 93 u. 94. Braunschweig 1858.

5 R. Heidenhain, Studien d. physiol. Inst. zu Breslau. Heft IV. S. 239 u. 240. Breslau 1868.

sorption jedenfalls mitbetheiligt ist, giebt folgender Versuch: In einer im Niveau der Fistel befindlichen horizontalen Glasröhre wird zunächst die Secretionsgeschwindigkeit der Galle bestimmt. Das Secret rücke in jeder Minute um a Millimeter vor. Sodann wird die Glasröhre, immer bei horizontaler Stellung, so weit über die Fistel erhoben, dass Resorption eintritt. Die Flüssigkeit in der Röhre rücke in jeder Minute um b Mm. rückwärts, dann wird offenbar ein Gallenvolumen in jeder Minute resorbirt, welches einer Gallensäule von $a + b$ Mm. Länge in der Röhre entspricht, da ja die Flüssigkeit nicht bloss nicht um a Mm. vorrückt, was sie in Folge der Absonderung thun sollte [1], sondern sogar um b Mm. zurückgeht. Wenn nun plötzlich der Capillardruck in der Leber verringert wird, z. B. durch Tetanisiren des Markes, und bei ungeänderter Aufsaugung die Absonderung vollständig unterbrochen würde, müsste der Rückgang der Flüssigkeit in der Röhre auf $a + b$ Mm. wachsen. In Wirklichkeit wächst er aber viel erheblicher, was sich nur durch eine Steigerung der Resorption erklären lässt.

Auf welchen Wegen aber wird die aus den Gallencanälen verschwindende Flüssigkeit aus der Leber entfernt? Die naheliegende Voraussetzung, dass die Resorption durch die Blutgefässe geschehe, wird durch die Beobachtung widerlegt. Denn wenn man nach Unterbindung des Duct. choledochus die Lymphe aus dem Duct. thoracicus auffängt, erweist sich ihr Serum reich an Gallenfarbstoff und Gallensäuren, während das Blutserum keine Spur davon enthält.[2] Demnach muss man annehmen, dass die durch die Wandung der interlobulären Gallenwege filtrirende Galle in die perivasculären Lymphbahnen und aus diesen in die grossen Lymphgefässe des Hilus gelangt, da ja die resorbirten Flüssigkeiten (s. oben) im Innern der Läppchen nicht angetroffen werden.

Ein Resorptionsvorgang andrer Natur gestaltet sich nach Virchow's [3] Entdeckung im Normalzustande fortwährend innerhalb der ableitenden Gallenwege: die massenhafte Aufnahme von Fett durch die hohen, jene Gänge bekleidenden Cylinderepithelien, welche an ihrer freien Basis einen ähnlichen verdickten und streifigen Saum tragen, wie die Cylinderepithelien des Dünndarms. Da Fett ein regelmässiger Bestandtheil des Lebersecretes ist, findet gewissermassen ein Kreislauf desselben statt, sofern es theilweise nahe seiner Geburtsstätte in die allgemeine Säftemasse des Organismus wieder aufgenommen wird.

---

1 Ich mache dabei die Annahme, dass die Secretion unter Gegendruck ebenso gross ist, wie unter Null-Druck. In Wirklichkeit wird sie jedenfalls geringer sein.

2 Tiedemann & Gmelin, Die Verdauung nach Versuchen. II. S. 40. 1827. — E. Fleischl, Arbeiten d. physiol. Anst. zu Leipzig. 1875. S. 24. — A. Kunkel, Ebenda. 1876. S. 116.

3 Virchow, Arch. f. pathol. Anat. XI. S. 574. 1857.

SECHSTER ABSCHNITT.
DIE HARNABSONDERUNG.

ERSTES CAPITEL.
Bau des secretorischen Apparates.

I. Verlauf und Bau der Harncanälchen.

1. Allgemeine Anordnung.

Auf einem Längsdurchschnitte des Organs gliedert sich bekanntlich das Parenchym der Niere in mehrere, schon mit blossem Auge unterscheidbare Theile:

Innen die helle Marksubstanz (*MM* S. 280), welche bei manchen Säugethieren einen einzigen, in der Papille sich verjüngenden Kegel, bei andern Thieren wie beim Menschen mehrere derartige Kegel (MALPIGHI'sche Pyramiden) bildet, aussen die bräunliche Rindensubstanz (*RR*), zwischen beiden eine durch röthlichere Färbung und gelegentlich abwechselnd rothe und weisse Streifung gegen die Marksubstanz sich absetzende Zwischenschicht (*GG* Grenzschicht, HENLE). Seit BELLINI ist es bekannt, dass die Marksubstanz sich der Hauptsache nach aus gestreckt verlaufenden Harncanälchen zusammensetzt.[1] Von dem Aussenrande der Grenzschicht setzen sich diese Canälchen in kleinen, mit blossem Auge noch sichtbaren Bündeln in die Rindensubstanz gegen die Oberfläche der Niere fort, ohne jedoch dieselbe ganz zu erreichen (Prolongements[2], FERREIN; Pyramidenfortsätze, HENLE; Markstrahlen, LUDWIG), ein Verhältniss, welches bereits

---

1 LAURENTII BELLINI exercitatio anatomica de structura et usu renum. Amstelodami. p. 64—72 u. Fig. X. 1665.

2 FERREIN, Histoire de l'academie royale des sciences. p. 502. Fig. 4 u. 5. 1749.

Ferrein abbildete und Schumlansky[1] in einer verbesserten, von Joh. Müller in seinem grossen Drüsenwerke reproducirten Figur darstellte. Zwischen den Markstrahlen liegt die eigentliche Rindensubstanz (Nierenlabyrinth, Ludwig), charakterisirt durch die ihre Hauptmasse zusammensetzenden gewundenen Canälchen (Tuyaux blancs corticaux, Ferrein) und die zwischen dieselben eingestreuten Malpighi'schen Körperchen (Glandulae internae renales, Malpighi).

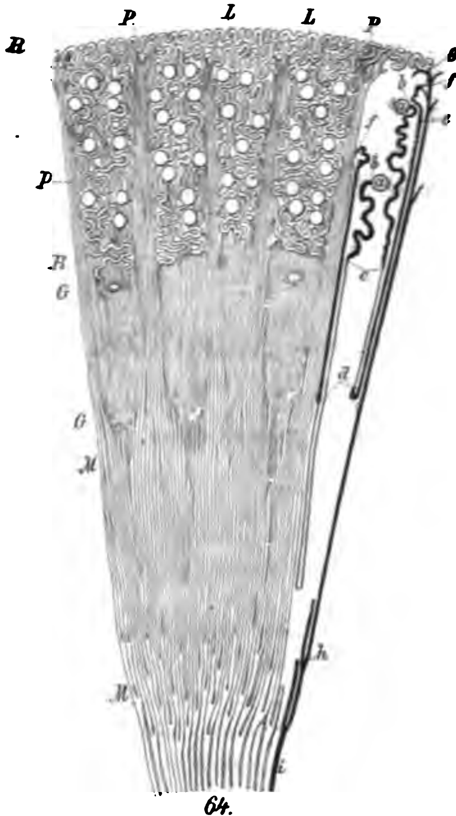


Fig. 64. Schematischer Durchschnitt durch die Niere. *RR* Rindensubstanz. *GG* Grenzschicht. *MM* Marksubstanz. *P* Pyramidenfortsätze. *L* Nierenlabyrinth. — Rechts Schema des Verlaufes der Harncanälchen: *a* Müller'sche Kapsel, *bc* Tubulus contortus, *cd* schmaler Schleifentheil, *de* breiter Schleifentheil, *ef* Schaltstück, *gh* Sammelrohr, *i* Ausflussrohr.

Malpighi[2] stellte die nach ihm benannten Körperchen durch Injection schwarzer Flüssigkeiten in die Nierenarterie dar und ermittelte ihren Zusammenhang mit den feinsten Arterienästchen. Die sie umgebende Kapsel wird mit Unrecht oft nach Malpighi benannt. Er kannte sie nicht, sie ist erst von Joh. Müller entdeckt worden.

Die meisten schematischen Abbildungen der histologischen Lehrbücher stellen die Anordnung der Markstrahlen nicht ganz zutreffend dar; sie lassen dieselben von der Nierenoberfläche nach der Grenzschicht unter einander so stark convergiren, dass sie sich beim Uebergange in die letztere unter spitzen Winkeln schneiden. Wäre diese Anordnung wirklich überall durchgeführt, so müssten die zwischen den einzelnen Markstrahlen gelegnen Streifen des Nierenlabyrinthes durchgängig keilförmige Gestalt besitzen, die Schneide des Keils auf die Grenzschicht aufgesetzt. In Wirklichkeit aber stossen jene Streifen sehr oft mit breiter Basis an die Grenzschicht, an welcher

1 D. Alex. Schumlansky, De structura renum tractatus physiologico-anatomicus edente G. C. Würtz. Tab. II. Argentorati 1788.

2 Malpighi, De viscerum structura exercitatio anatomica. p. 85: De internis glandulis renalibus earumque continuatione cum vasis. Lond. 1669.

sich dann die benachbarten Markstrahlen keineswegs erreichen. Der obige Holzschnitt sucht diese Verhältnisse zu verdeutlichen.

2. *Verlauf der Harncanälchen.*

An den Harncanälchen kann man diejenige Abtheilung, welche behufs der Bildung des Nierensecretes in Abschnitte wesentlich verschiedner Structur gegliedert ist, von der mehr einförmigen Abtheilung unterscheiden, welche nur den Ableitungsweg für das Secret darstellt.

a) Absondernde Abtheilung. Dieselbe beginnt in dem Nierenlabyrinthe mit einem kugelförmigen Bläschen von wechselndem Durchmesser (0,13—0,22 Mm. beim Menschen nach Kölliker), der von Joh. Müller entdeckten Kapsel (vgl. Fig. 64a). Sie setzt sich durch einen kurzen engen Hals (*b*) in ein 0,45 Mm. breites, vielfach gewundenes Canalstück (Tubulus contortus *bc*) fort, welches nach kürzerem oder längerem Wege die Grenzschicht erreicht und in dieselbe eintritt. Ziemlich plötzlich sich auf eine Breite von 0,014 Mm. verschmälernd, setzt sich jetzt das Canälchen (schmaler Theil der Henle'schen Schleife *cd*) in gerader Richtung mehr oder weniger weit abwärts fort, um schliesslich höher (schon in der Grenzschicht) oder tiefer (selbst erst in der Papille) mit einer Schlinge (Henle'sche Schleife) umzubiegen und zur Rinde zurückzukehren. Auf diesem Wege tritt, entweder bereits im absteigenden oder erst im aufsteigenden Schenkel (vgl. die Figur 64 rechts), eine neue Verbreiterung auf 0,026 Mm. ein (breiter Schleifenschenkel). Zur Rinde zurückgekehrt, legt sich das Canälchen nunmehr für eine Strecke Wegs an einen Markstrahl an (*de*), macht dann innerhalb des Labyrinthes einige (2—3) kurze winklige Windungen (Schweigger-Seidel's Schaltstück *ef*) und senkt sich schliesslich mittelst eines engen (0,025 Mm.) Verbindungsstückes in die ableitenden Wege ein.

b) Ableitende Abtheilung. Die letztere ist in den geraden Canälchen gegeben, welche an dem oberen Ende der Markstrahlen durch Vereinigung einer Anzahl von Schaltstücken entstehen (Sammelröhren, 0,045 Mm. breit), den untern Theil des Markstrahles, die Grenzschicht und den obern Theil der Pyramide unverästelt durchsetzen (*gh*) und in der Papille in geringerer Zahl sich zu einem weiteren, auf der Oberfläche jener mündenden „Ausflussrohre“ (*i*) dichotomisch zusammensetzen. Zu einer jeden Papillenmündung gehört also eine grössere Anzahl Müller'scher Kapseln, denn von der Mündung aus gerechnet geht jeder Harncanal eine doppelte Verästlung ein: zunächst in der Papille, später in dem Markstrahle. Die zu einem derartigen Ver-

ästlungsgebiete gehörigen Canäle stellen ein ungefähr wiederum pyramidenförmiges Stück dar (Ferrein'sche Pyramide; Nierenläppchen, Huschke[1]).

Den Ursprung der Harncanälchen aus den Malpighi'schen Körperchen vermuthete bereits Schumlansky[2]; aber er dachte sich, seine Beschreibung und Abbildung bezeugen es, das Verhältniss vollkommen unrichtig. Begreiflicher Weise! Denn er kannte nur den Malpighi'schen Knäuel, nicht aber die ihn umgebende, erst von Joh. Müller[3] entdeckte Kapsel. Merkwürdig genug, entging dem letzteren der Zusammenhang der Kapsel mit den Harncanälchen, selbst dann noch, als er im Jahre 1839 die Niere der Myxinoiden[4] mit folgenden Worten schilderte: „Ein langer, jederseits durch die ganze Bauchhöhle reichender Ureter giebt in grossen Zwischenräumen von Stelle zu Stelle ein kleines Säckchen ab, welches durch eine Verengerung in ein zweites blind geendigtes Säckchen führt. Im Grunde dieses Säckchens hängt ein kleiner Gefässkuchen, der nur an einer Stelle, wo die Blutgefässe hinzutreten, befestigt, sonst aber von allen Seiten frei ist. Harncanälchen aber lassen sich an dieser Placenta nicht erkennen.“ Der nahe genug liegende Schluss auf das Verhalten der Kapseln bei höheren Thieren entging Joh. Müller, und so blieb Herrn W. Bowman[5] die Ehre, in einer grundlegenden Abhandlung das Verhältniss der Müller'schen Kapsel zu den Harncanälchen festzustellen. Trotz seiner zahlreichen und genauen Beobachtungen blieb aber Bowman und mit ihm lange Zeit die gesammte Histologie bei der Annahme stehen, dass die aus den Kapseln hervorgehenden gewundenen Canälchen unmittelbar in die geraden der Marksubstanz sich fortsetzten. Zu einem wesentlichen Fortschritte gab erst 20 Jahre später Henle[6] eine folgenreiche Anregung. Sein Scharfblick fand in der Pyramide drei Arten von Canälchen auf, — ausser den bekannten Sammelröhren die schmalen Röhrchen, welche die Schleife bilden, und die breiteren, in welche jene sich fortsetzen. Doch gelang es Henle nicht, über den Zusammenhang der verschiednen Canäle unter sich und mit den gewundenen der Rinde ins Klare zu kommen. Durch unvollständige Injectionen wurde er zu der Annahme veranlasst, dass die auf der Papille mündenden graden Canälchen („offene Canäle“) in der Rinde netzförmig unter einander anastomosiren, während die Müller'schen Kapseln zu je zweien durch die von ihnen ausgehenden gewundenen Canälchen und die mit letzteren zusammenhängende Schleife unter einander in Verbindung stehen, also gar keinen Weg nach Aussen besitzen sollten (geschlossene Canäle).

Aufstellungen von solcher Tragweite, mit denen ein physiologischer Sinn kaum zu verbinden war, regten bald eine grössere Zahl von Nach-

---

1 Huschke, Sömmering's Anatomie. V. S. 316. Leipzig 1844.
2 D. Alex. Schumlansky, De structura renum tractatus physiologico-anatomicus edente G. C. Würtz. Argentorati 1788. Vgl. bes. Tab. II.
3 Joh. Müller, De glandularum secernentium structura penitiore. p. 101. § 46. Lipsiae 1830.
4 Derselbe, Abhandl. d. Berliner Acad. a. d. J. 1839. S. 185. Anm. Berlin 1841.
5 W. Bowman, Philos. Transact. V. p. 57. 1842.
6 J. Henle, Abhandl. d. k. Ges. d. Wiss. zu Göttingen. X. 1862.

untersuchungen an, von welchen die Arbeiten von LUDWIG und ZAWARYKIN, von SCHWEIGGER-SEIDEL und von ROTH die oben dargelegte und heute allgemein angenommene Auffassung von dem Verlaufe der Harncanälchen und den Verbindungen ihrer einzelnen Abtheilungen unter einander begründeten [1].

Doch sind einzelne Puncte noch controverser Natur. So behauptet HENLE im Anschluss an seine erste Abhandlung auch noch in der letzten Ausgabe seiner Eingeweidelehre [2], dass an der Peripherie der Niere je zwei Sammelröhren bogenförmig in einander übergehn; in diese Bogen senken sich die aus den Schaltstücken hervorgehenden Verbindungscanälchen theils von oben herab-, theils von unten heraufsteigend ein. Derartige bogenförmige Anastomosen kommen, ein mir vorliegendes Injectionspräparat von HENLE lässt darüber keinen Zweifel, in der That vor; ob sie aber das allgemeine Verhalten bilden, muss ich dahingestellt sein lassen.

Ein andrer noch nicht in übereinstimmender Weise aufgeklärter Punkt betrifft den Uebergang der Tubuli contorti in die Marksubstanz. Nach ROTH sollen die gewundenen Röhrchen in die Markstrahlen eintreten und in diesen in spiraligem Verlaufe zur Grenzschicht gelangen; SERAPHIMA SCHACHOWA [3] hat sich dieser Angabe angeschlossen. Ich sehe an dem untern Ende der Markstrahlen hier und da spiralige Canalstücke, welche aber den breiten aufsteigenden Schenkeln der Schleife angehören. Wäre es richtig, dass die Bahn aller Tubuli contorti durch die Markstrahlen führt, so müssten die letzteren überall an der Grenzschicht unter spitzen Winkeln zusammenstossen, was (s. o.) keineswegs der Fall ist.

Endlich betrifft ein strittiger Punkt das Verhalten der engen Verbindungscanälchen zwischen den Schaltstücken und den ersten Zweigen der Sammelröhren. Nach HENLE sollen dieselben netzförmig anastomosiren, womit CHRZONSCZEWSKI einverstanden ist. Ich habe bei Isolationen, grade wie LUDWIG, SCHWEIGGER-SEIDEL u. A. nur negative Ergebnisse erhalten.

3. Bau der Harncanälchen.

Die MÜLLER'sche Kapsel besitzt eine structurlose, an ihrer Innenfläche mit einem platten Epithel ausgekleidete Membran, dessen Kern durch Carminfärbung, dessen Zellgrenzen durch Versilberung [4]

---

1 C. LUDWIG & ZAWARYKIN, Ztschr. f. rat. Med. (3) XX. S. 185. 1863. (Vorläufige Mittheilung); Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturwiss. Abth. XLVIII. 1863. — F. SCHWEIGGER-SEIDEL, Allg. med. Centralztg. No. 53. 1863; Die Niere des Menschen und der Säugethiere. Halle 1865. — M. ROTH, Untersuchungen über die Drüsensubstanz der Niere. Diss. Bern 1864. Auch in der Schweiz. Ztschr. f. Heilk. III. — Vgl. ausserdem die im Jahre 1863 erschienenen Lehrbücher von KÖLLIKER (Handbuch der Gewebelehre. 4. Aufl.), FREY (Microscop und microscopische Technik), LUSCHKA (Anatomie des Menschen. II), sowie die Abhandlungen von CHRZONSZCZEWSKI (Arch. f. pathol. Anat. XXXI. 1864), COLBERG (Allg. med. Centralztg. 1863. No. 48 u. 49), KOLLMANN (Ztschr. f. wissensch. Zoologie. XIV. 1864).

2 J. HENLE, Eingeweidelehre. S. 319. Braunschweig 1873.

3 SERAPHIMA SCHACHOWA, Untersuchungen über die Nieren. Diss. S. 5. Bern 1876.

4 M. ROTH, Untersuchungen über die Drüsensubstanz der Niere. Tab. II. Fig. 7. Bern 1864.

sichtbar gemacht werden können. Sehr gut treten die Zellen auch an Zerzupfungspräparaten aus Salpetersäure hervor. Die Lage der Epithelzellen ist nach DRASCH[1] und LANGHANS[2] insofern eigenthümlich, als die Kerne von je 3 bis 4 Zellen gruppenweise dicht an einander stossen. Beim menschlichen Fötus (von 6 Monaten) ist das Kapselepithel noch von kubischer Gestalt[3] und deshalb leichter sichtbar; beim Neugebornen sind die Zellen zwar schon flacher, aber in der Nähe des Kernes noch so protoplasmareich, dass sie nach dem Kapselraume hin erheblich prominiren. Unter pathologischen Verhältnissen findet ebenfalls nicht selten Verdickung der Zellen statt.

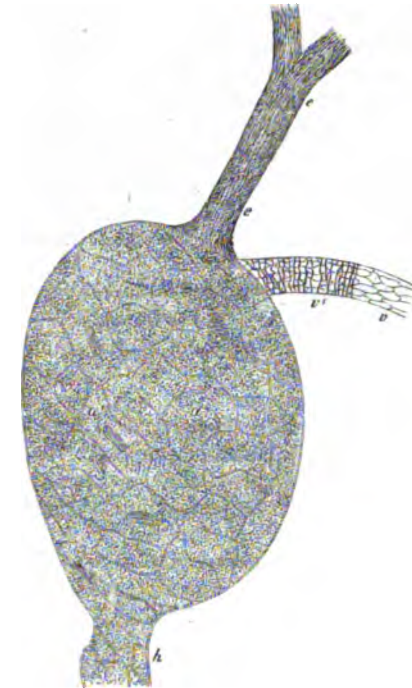


Fig. 65. Epithel der MÜLLER'schen Capsel, versilbert. (Nach LUDWIG.) v vas afferens, e vas efferens, h Harncanal.

Das Epithel der gewundenen Canälchen wurde früherhin in wenig bestimmter Weise charakterisirt: in eine formlose Grundsubstanz, die nur unvollkommen die Sonderung in einzelne Zellindividuen zeige, seien in bestimmten Abständen Kerne eingebettet und feine Körnchen wie Fetttröpfchen eingelagert, — so lautete ungefähr die überall wiederkehrende Beschreibung. Indess lehren schon sehr feine Querschnitte der Canälchen im frischen Zustande, noch besser Behandlung der Niere mit einer 5procentigen Lösung von neutralem chromsaurem Ammoniak, eine verwickeltere Zellstructur kennen.[4] Das Protoplasma der kegelförmigen Gebilde ist einen eigenthümlichen Differenzirungsprocess eingegangen, der Art, dass in dem grössten Theile desselben lange und dünne stäbchenförmige Gebilde entstan-

1 O. DRASCH, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-physiol. Abth. LXXIV. (3) Tab. II. Fig. 13. 1877.
2 LANGHANS, Arch. f. pathol. Anat. LXXVI. S. 92. 1878.
3 VICTOR VON SENG, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-physiol. Abth. LXIV. (2) S. 1. Fig. 2. 1871.
4 R. HEIDENHAIN, Arch. f. microscop. Anat. X. S. 4. 1874.

den sind, welche von dem der Tunica propria des Canälchens aufsitzenden Zellende aus in radiärer Richtung den Zellkörper durchsetzen, unter einander durch eine geringe Menge unveränderten Protoplasmas verklebt. Um die Kerngegend findet sich ein grösserer Protoplasmarest, welcher sich bei den einen Thieren (z. B. der Ratte) scharf nach aussen absetzt, bei den andern (z. B. dem Hunde) ohne bestimmte Grenze in die die Stäbchen verkittende Substanz übergeht. Im ersteren Falle lassen sich beim Zerzupfen aus den Canälchen annähernd runde Gebilde, die an der Innenseite der Zelle, den Kern enthaltend, mehr oder weniger weit zwischen den Stäbchen hervorquellen (Fig. 67 *a*, *b*, *c*), im zweiten Falle unregelmässig zackige Gebilde (Fig. 67 *e*) isoliren. Dieser Verschiedenheit entspricht auch das Verhalten ganz frischer Canalabschnitte gegen sehr verdünnte Säuren (Salzsäure von 0,1 %). Beim Hunde treten aus den Rissenden grosse Massen diffuser blasskörniger Substanz, in welche die Kerne eingebettet sind, bei der Ratte scharf contourirte kernhaltige Blasen.

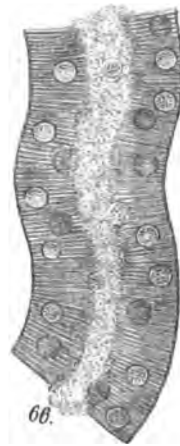


Fig. 66. Tubulus contortus der Hundeniere. Chromsaures Ammoniak und Alkohol.

Die Stäbchen haben nicht durchweg gleiche Länge. Alle an der Tunica propria beginnend, enden diejenigen, welche bei ihrem radiären Verlaufe nach der Gegend des Kernes hinstreben, an der diesen umgebenden Protoplasmamasse, ohne den Kern zu erreichen,



Fig. 67. *d* Querschnitt durch einen Tub contort. der Rattenniere; von den Stäbchen umgeben, liegen um den Kern scharf abgegrenzte Protoplasmamassen. — *a*, *b*, *c*: nach Isolation aus chromsaurem Ammoniak sind diese Protoplasmamassen hervorgequollen, die Stäbchen z. Th. isolirt. — *e* zackige Protoplasmamassen der Kerngegend aus den Tub. contort. der Hundeniere. — *f* isolirte Stäbchenzellen aus der Tritonenniere.

haben also nur ein Dritttheil bis höchstens die Hälfte der Gesammtlänge der Zelle. Diejenigen, welche mehr periphèrisch gelegen an der Kernzone vorbeiziehen, nähern sich dem Lumen des Canälchens, ohne dasselbe jedoch vollständig zu erreichen. Denn an der Innen-

seite der Zelle liegt stets etwas homogene Substanz, wie eine cuticulare Begrenzungsschicht der Zelle, welche bei manchen Thieren, z. B. den Tritonen (Fig. 67 *f*), einen ausgeprägten Cuticularsaum bildet.

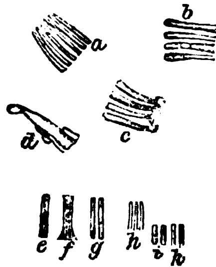


Fig. 68. Isolirte Stäbchen aus den gewundenen Canälchen der Hundeniere, *a—c* in Gruppen, *d—k* einzelne, *eg* längere Stäbchen der Peripherie, *h—k* kürzere.

Ueber die innere Constitution der stäbchenförmigen Gebilde ist es schwierig, Gewissheit zu erlangen. Die Möglichkeit, dieselben zu isoliren, einzeln oder in kleinen Gruppen, spricht für eine selbstständige Begrenzung ihrer Substanz nach aussen. Der Umstand, dass bei Fetterfüllung der gewundenen Canälchen nicht selten, wie ganz frische Durchschnitte zeigen, die Fetttröpfchen reihenweise im Innern der Stäbchen liegen, spricht dafür, dass die Innensubstanz aus einer weicheren Masse, die Rinde aus einer dichteren Schicht besteht. Damit stimmt überein, dass in Schnitten von in Alkohol erhärteten Nieren bei Zusatz von verdünnter Salzsäure die Stäbchen zwar quellen, aber eine sehr dunkle Begrenzung zeigen, so dass ihre optischen Querschnitte kleine dunkel contourirte Kreise mit heller Fläche darstellen.

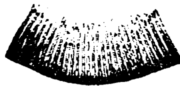


Fig. 69. Stäbchen aus der frischen Hundeniere, Fetterfüllung.

Meiner Beschreibung der „Stäbchenzellen“ haben sich die späteren Autoren im Wesentlichen angeschlossen, so namentlich auf Grund eingehender Untersuchungen KUPFFER.[1] Anders dagegen fasst den Bau Frl. SCHACHOWA[2] auf. Sie betrachtet die Stäbchenzellen als Analoga der Riffel- und Stachelzellen in den tieferen Lagen geschichteter Epithelien. Die Zerklüftung der Zellen beschränke sich auf die äusseren Flächen derselben, mit denen sie an einander oder an die Mbr. propria stossen, und diene zu ihrer Verzahnung. Von dem Innenende der Zellen gehe nach dem Lumen ein mehr oder weniger langer, zapfenartiger, in die Lichtung frei hineinragender Fortsatz aus. Das letztere Gebilde ist meinen Erfahrungen nach ebenso ein Quellungsproduct, wie die von SCHACHOWA gezeichneten Bilder der Zellbasis der Quellung und mechanischem Drucke ihre Entstehung verdanken. Dass die Stäbchen nicht bloss pericelluläre leistenartige Vorsprünge, sondern intracelluläre selbstständige Bildungen sind, wird Niemand bezweifeln, der dieselben aus der Niere der Ratte oder namentlich des Triton kennt, wo sie oft in der ganzen Länge der durch Zerzupfen isolirten Zellen pinselartig divergiren.

HENLE'sche Schleife. Das Epithel des schmalen Theiles der HENLE'schen Schleife besteht aus platten, sehr hellen, spindel-

1 C. KUPFFER, Schriften d. naturwissensch. Ver. f. Schleswig-Holstein. III. S. 237.
2 SERAPHIMA SCHACHOWA, Untersuchungen über die Nieren. S. 13. Bern 1876.

förmigen Zellen mit schwer sichtbaren Grenzen, deren stark prominirende Kerne weit in das Lumen der Canälchen vorspringen.

Das Epithel des breiten aufsteigenden Schleifenschenkels wurde von HENLE mit Recht dem der gewundenen Canälchen als „trübes und körniges“ an die Seite gestellt. Die Trübung rührt aber hier wie dort von der gleichen Ursache her, von einer Differenzirung des Zellprotoplasmas in der bei den gewundenen Canälchen genauer geschilderten Weise. Die Stäbchen sind aber in den breiten Schleifenschenkeln nicht blos absolut kürzer, weil die Zellen niedriger sind, als in den Tub. contortis, sondern auch relativ weniger lang, da sie die Zelle nicht soweit nach innen durchsetzen. Das Lumen der breiten Schleifenschenkel ist weiter als das der gewundenen Canäle; Täuschungen über dies Verhältniss entstehen leicht, weil das Epithel dort die grosse Neigung hat, sich im Ganzen von der Membr. propria loszulösen und nach innen zu retrahiren.

Schaltstücke. In dem Nierenlabyrinthe sind früherhin nur gewundene Canälchen mit „trübem“, d. h. Stäbchenepithel beobachtet worden. An guten Durchschnitten von Nieren, die nach einander mit chromsaurem Ammoniak und Alkohol behandelt worden sind, kann man sich aber mit Evidenz überzeugen, dass hier auch Canäle mit andersartigem Epithel vorkommen, und zwar von zweierlei Art. Die einen, ungefähr von der Breite der Tubuli contorti, haben ein ziemlich hohes Epithel mit relativ grossen Kernen, kleiner Protoplasmazone und von eigenthümlichem Glanze. Die im Ganzen cylindrische oder kegelförmige Gestalt der Zellen wird dadurch unregelmässig, dass an ihrer Basis das Protoplasma sich zu mehr oder weniger langen Zipfeln auszieht, mit welchen die benachbarten Zellen nahe der Membr. propria seitlich in einander greifen.

Ich habe diese Canäle früherhin als erste Verzweigungen der in den Markstrahlen liegenden Sammelröhren beschrieben, stimme jetzt aber HENLE ganz bei, wenn er dieselben für die Schaltstücke SCHWEIGGER-SEIDEL's erklärt. Ausser ihnen kommen noch engere Röhrchen mit niedrigem Epithel und weiterer Lichtung vor, welche die Verbindungen der Sammelröhren mit den Ausflussröhren darstellen.

Sammelröhren und Ausflussröhren. Das Epithel der ersteren ist innerhalb der Markstrahlen noch von unregelmässiger Gestalt. Die Höhe der Zellen ist grösser als ihre Breite, deshalb die Form annähernd cylindrisch. Gegen die Basis aber gehen wieder starke leisten- und zipfelartige Fortsätze von ihnen aus, durch welche sie sich in einander verschränken. Unterhalb der Markstrahlen machen

diese unregelmässigen Gestalten allmählich regelmässigeren Formen Platz; in der Papillargegend sind typische Cylinderzellen vorhanden, die um so mehr an Höhe zunehmen, je mehr sie sich der Ausflussmündung nähern.

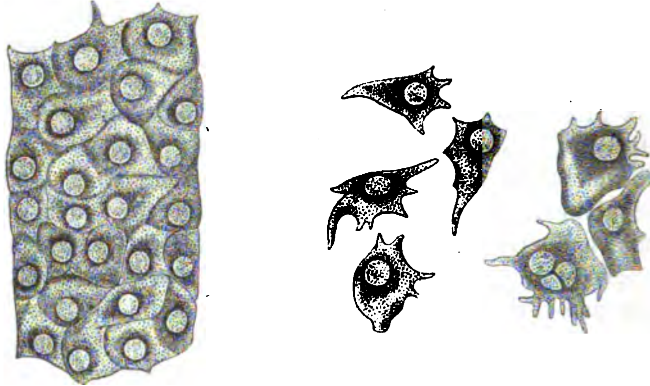


Fig. 79. Epithel der Sammelröhren in den Markstrahlen. *a* in situ, *b* isolirte Zellen, Basalansicht.

Die Membr. propria begleitet die Harncanälchen bis zu den Ausflussröhren und ihren ersten Verästelungen; das Epithel sitzt hier unmittelbar auf dem intercanaliculären Bindegewebe.

Frl. SCHACHOWA bildet noch zwei Formen von Epithelzellen ab, welche in dem spiraligen Theile der Tub. contorti innerhalb der Markstrahlen vorkommen sollen. Ich habe bereits oben bemerkt, dass ich die hier ab und zu auftretenden spiraligen Canalabschnitte für Theile der aufsteigenden Schleifenschenkel halten muss, in welche sie sich unmittelbar nach abwärts verfolgen lassen. Die „Säulenzellen" SCHACHOWA's sind Cylinderzellen mit durch seitliche, an dem Umfange des Cylinders ein Stück aufwärts laufende, Basalfortsätze ausgeschweiften Grundflächen. Sie sind auch mir aufgestossen, scheinen mir in den oberen Theil der Sammelröhren zu gehören und in der Mannigfaltigkeit der hier auftretenden Formen kaum besondre Hervorhebung zu verdienen. Der Griff der glockenartigen Gebilde ist sicher Artefact. Die „Pilzzellen" der Verfasserin sind mir nie zu Gesicht gekommen.

4. *Vergleichend anatomische Bemerkungen.*

Bei den Säugethieren, Vögeln und Amphibien zerfällt, von der MÜLLER'schen Kapsel abgerechnet, jedes Harncanälchen bis zu demjenigen Stücke, welches dem breiten Schleifenschenkel entspricht, in vier Abtheilungen, die mit gewissen Modificationen überall wiederkehren.

1. Die erste Abtheilung ist bei Säugethieren und Vögeln auf den kurzen Hals reducirt, mittelst dessen die Kapsel in den gewundenen Ca-

nal übergeht, bei den Reptilien, Amphibien und Fischen dagegen zu einem langen, dünnen Canalstücke ausgezogen, welches kleine Flimmerzellen mit colossalen Cilien trägt. Die Geisseln sind so lang, dass sie in der Querrichtung in dem Canälchen nicht Platz haben, sondern sich seiner Längsaxe parallel legen. Die freie Spitze derselben schien mir nach der Kapsel gekehrt zu sein. Nach SPENGEL gilt dies nur für die der Kapsel nächsten Cilien, deren Spitzen in den Kapselraum selbst hineinragen; bei den übrigen sei das freie Ende abwärts gerichtet, so dass der durch die Wimperbewegung erregte Flüssigkeitsstrom aus der Kapsel herausführe.

2. Die zweite Abtheilung, der Tubulus contortus, besitzt nur bei den Säugethieren Stäbchenepithel, bei den übrigen Wirbelthieren ein Epithel ohne specifische Structur, bestehend aus kubischen oder cylindrischen granulirten Zellen mit deutlichem, oft (Amphibien) grossem Kern.

3. Die dritte Abtheilung, dem schmalen Theile der HENLE'schen Schleife entsprechend, trägt bei den Vögeln helle, niedrige Epithelien, bei den übrigen Wirbelthieren ähnliche Zellen mit langen Wimpern, wie die erste Abtheilung.

4. Die vierte Abtheilung, den breiten aufsteigenden Theil der HENLE'schen Schleife vertretend, hat bei den Vögeln, Eidechsen, Fröschen, Salamandern Stäbchenepithel. Bei den Schlangen (Ringelnatter) fehlt jedoch die Stäbchenformation ganz; die Zellen sind niedrig, haben sehr grosse Kerne und eine schmale Protoplasmazone, die bei Behandlung mit chromsaurem Ammoniak ein auffallend dunkles Aussehn gewinnt.

An diese vier constanten Abschnitte schliesst sich ein mehr veränderlicher, in der Regel mit mehr hellen kubischen oder cylindrischen Zellen ausgekleideter Canal, welcher als Verbindungsstück mit den Sammelröhren wohl dem Schaltstücke entspricht. Besonderheiten zeigt er bei den Eidechsen und Schlangen, indem er sich zu einer dicken, mit blossen Augen leicht sichtbaren Röhre erweitert, ausgekleidet mit sehr hohen, nach dem Lumen hin offenen Cylindern, die in einer zähen Grundsubstanz stark lichtbrechende runde Kügelchen enthalten. Letztere treten durch die offenen Enden der Zellen leicht in die Lichtung des Rohrs aus und fliessen dort zu rundlichen Häufchen zusammen.

Bei den männlichen Amphibien setzen sich die Harnwege in Verbindung mit den Samenwegen.[1] Bei den Coecilien (SPENGEL) wie bei den Urodelen (BIDDER) münden die ausführenden Canälchen des Harns zunächst in einen sie verbindenden Längscanal, von welchem Zweige zu den MÜLLER'schen Kapseln des vorderen Theiles der Niere treten, welcher somit als Nebenhoden fungirt. Bei den Anuren sind die Verbindungen zwischen Hoden und Nieren veränderlicher Natur. Beim Frosche gehen die netzförmig verbundenen Vasa efferentia des Hodens ebenfalls zu einem, am medialen Nierenrande gelegenen Längscanale, aus welchem Gänge zur

---

1 Vgl. u. a. F. H. BIDDER, Vergleichend anatomische und histologische Untersuchungen über die männlichen Harn- und Geschlechtswerkzeuge der nackten Amphibien. Dorpat 1846. Bes. S. 22 u. fg. — DUVERNOY, sur l'appareil de la génération chez les mâles plus particulièrement et chez les femelles des Salamandres et des Tritons. Mémoires présentés par divers savans à l'academie des sciences. XI. p. 17—74. Paris 1851. — VON WITTICH, Ztschr. f. wissensch. Zool. IV. S. 168. 1852. — SPENGEL, Arbeiten aus dem zool.-zoot. Institut zu Würzburg. III. 1876.

Niere treten, über deren Endigungen die Angaben theils unbestimmt, theils sehr verschieden lauten. Spengel konnte ebenso wenig wie ich eine Einmündung derselben in die Müller'schen Kapseln finden; sie treten nur durch die Niere hindurch, nehmen eine Anzahl von Harncanälchen auf und senken sich dann in den Harnleiter. Nussbaum[1] will dagegen ihren directen Zusammenhang mit den Kapseln constatirt haben. Aus seiner Mittheilung geht nicht ganz klar hervor, ob er den Uebergang wirklich beobachtet oder nur aus der Anwesenheit von Samenfäden in den Kapseln gefolgert hat. Letzteres habe ich sehr oft gesehen, weiss aber auch, dass die Samenfäden durch Rückstauung in die Kapseln gelangen können. — Bei Bufo fand Spengel den Zusammenhang der Samencanäle mit den Kapseln, während bei Bombinator die in die Niere eindringenden Samencanälchen blind endigen und nur die von dem vorderen Abschnitte des Längscanales ausgehenden Samenröhren, die Niere durchsetzend, direct in den Harnleiter einmünden.

Eine Entdeckung neuester Zeit, zuerst ziemlich gleichzeitig von Semper[2], Balfour[3] und Schultz[4] an der Niere von Plagiostomen gemacht, von Spengel an der Amphibienniere verfolgt, ist die Verbindung der Harncanälchen durch flimmernde Gänge mit offen an der Nierenoberfläche mündenden, ebenfalls wimpernden Trichtern (Segmentaltrichter, Semper; Nephrostomata, Spengel). Bei dem vorläufig rein morphologischen Interesse dieser Thatsache sei nur erwähnt, dass bei den Selachiern, Coecilien und Urodelen die flimmernden Gänge sich mit dem Halse der Harncanälchen, bei den Anuren, wie Spengel vermuthete und Nussbaum nachwies, mit der vierten Abtheilung derselben in Verbindung setzen.

II. Die Blutgefässe der Niere.

1. *Allgemeine Anordnung.*

Die Harncanälchen werden sowohl in der Rinde als in dem Marke von einem reich entwickelten Capillarnetz versorgt, welches die gewundenen Canälchen des Labyrinthes mit polygonalen (Fig. 71 *L*), die gerade verlaufenden der Markstrahlen mit in der Richtung derselben gestreckten (*P*), die Canälchen der Pyramiden mit noch stärker in die Länge gedehnten Maschen (*M*) umgiebt. Das Netz der Rinde und des Markes hängt an den Uebergangsstellen der Markstrahlen in die Grenzschicht continuirlich zusammen.

Bevor aber das Blut in diese Capillarnetze gelangt, durchsetzt ein grosser Theil desselben die specifische Gefässbildung der in den Müller'schen Kapseln gelegnen Malpighi'schen Gefässknäuel (α).

1 Nussbaum, Sitzgsber. d. Niederrhein. Ges. zu Bonn vom 25. Juli und 19. Nov. 1877.
2 Semper, Arbeiten aus dem zool.-zoot. Institut zu Würzburg. III. S. 195.
3 Balfour, Quarterly journal of microscopical science. N. S. p. 323. 1874.
4 Schultz, Allg. med. Centralbl. 1874. No. 51.

Demnach sind zum Zwecke eines vollständigen Ueberblickes über die Gefässanordnung zu besprechen: a) die durch die Gefässknäuel vermittelten Zuflüsse zu den Capillaren; b) die directen arteriellen Zuflüsse zu denselben; c) die venösen Abflüsse.

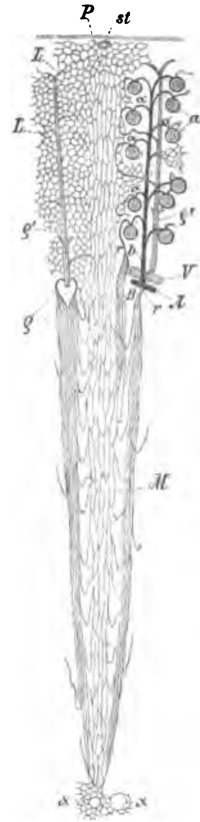


Fig. 71. Schema der Blutgefässe der Niere, grösstentheils nach LUDWIG. — *L* Capillarnetz des Labyrinthes mit polygonalen, *P* Capillarnetz der Markstrahlen mit gestreckten, *M* Capillarnetz des Markes mit noch längeren Maschen. — *A* Stück eines Arcus arteriosus. — *b* Art. radiata s. interlobularis. — *a* vas afferens der Kapseln. — *r* vas efferens, welches zu einer Arteriola recta spuria wird. *r'* Arteriola recta vera. — *V* Stück eines Arc. venosus. — *x* Venenplexus um die Ausflussröhren. — *ρ* Vena recta mit ihren Büscheln. — *st* Vena stellata. — *ρ'* Vena radiata.

A) Die Gefässe der Malpighi'schen Knäuel

gehen aus den Endverästlungen der Art. renalis hervor. Die grösseren Zweige dieses für den Umfang des Organes auffallend weiten Gefässes laufen an den Aussenflächen der Pyramiden bis zur Basis derselben und treten dann auf die nach aussen convex gekrümmte Basalfläche selbst über (Arcus arteriosi, *A*), um bis gegen die Mitte derselben vorzudringen, auf diesem Wege in bestimmten Abständen Zweige zur Rinde (*b*) zu senden und schliesslich selbst in die Rinde einzudringen. Alle diese Rindenzweige steigen innerhalb der zwischen den Markstrahlen gelegnen Streifen des Nierenlabyrinthes parallel zu jenen in die Höhe (Arteriae radiatae s. interlobulares, *b*) und entsenden auf diesem Wege kleine Zweige (Vasa afferentia, *a*) zu den MÜLLER'schen Kapseln, welche nach VIRCHOW's[1] richtiger Bemerkung zum grossen Theile unter einem pyramidenwärts gerichteten spitzen Winkel aus dem Stamme entspringen oder doch unter einem peripheriewärts convexen Bogen zu den Kapseln gelangen.

Nachdem diese Zweige innerhalb der Kapseln den später genauer zu besprechenden Gefässknäuel gebildet haben, gehen aus dem letzteren Vasa efferentia hervor, in der Regel (nach BOWMAN) von geringerem Durchmesser, als die zuführenden Gefässe, welche sich in die umspinnenden Capillaren auflösen. Die Vasa efferentia derjenigen Kapseln, welche der Grenzschicht am Nächsten liegen — sie sollen nach BOWMAN's nicht durchweg bestätigter Angabe die grössten sein — dringen in die letztere ein, verlaufen zwi-

1 VIRCHOW, Arch. f. pathol. Anat. XII. 1857.

schen den hier zu Bündeln geordneten geraden Harncanälchen, umgeben von dem schmalen absteigenden Schenkel der Henle'schen Schleifen, abwärts (Arteriolae rectae spuriae, *r*) und bilden, indem sie sich in kurzen Zwischenräumen vielfach dichotomisch in Zweige theilen, die ebenfalls die Richtung nach der Pyramide hin beibehalten, zierlich in die Pyramide herabhängende Büschel oder Quasten von Gefässen (*B*), welche sich in das Capillarnetz der Tubuli recti auflösen. Der abwechselnden Lagerung dieser Gefässbündel und der Bündel von Harncanälchen verdankt die Grenzschicht ihr roth und weiss gestreiftes Aussehen.

Die Vasa efferentia der übrigen, der Grenzschicht ferner gelegnen Kapseln lösen sich nach kurzem Laufe in das Netz der Rindencapillaren auf.

Da die Vasa efferentia somit überall zwischen zwei Capillarsysteme eingeschaltet sind — das der Malpighi'schen Knäuel und das die Harncanälchen umspinnende — vergleicht Bowman sie nicht mit Unrecht mit inneren Pfortadern der Nieren.

B) Directe arterielle Zuflüsse des Capillarsystems.

Vielfach bestritten, kommen solche sowohl dem Capillarsystem der Pyramide als der Rinde zu.

Für die Pyramide gehen sie aus den an ihrer Basalfläche verlaufenden arteriellen Bogen oder aus den für die innersten (tiefsten) Kapseln bestimmten Vasa afferentia hervor. Sie dringen als Arteriolae rectae verae (*r'*) in die Grenzschicht ein und verhalten sich hier ähnlich, wie die Arteriolae rectae spuriae (*r*), d. h. sie bilden zwischen den Bündeln der Harncanälchen ähnliche Gefässbüschel, welche sich in die Pyramidencapillaren auflösen.

Die eben besprochenen Arteriolae rectae gehören zu den controversesten Gebilden in der Anatomie der Niere. Die einen Autoren kennen nur arterielle Vasa recta (d. h. Arteriolae rectae verae): so Fr. Arnold, Chrzonszczewski[1], Virchow[2], welcher letztere zwar den Pyramidencapillaren auch Blut aus den untersten Malpighi'schen Knäueln und den Rindencapillaren zufliessen lässt, aber nicht auf Bahnen von dem Charakter der Vasa recta. Andere Autoren lassen für die Pyramidencapillaren keinerlei directe arterielle Zuflüsse zu, sondern kennen nur Arteriolae rectae spuriae: so Bowman[3], Kölliker[4], Ludwig[5] in seinen früheren Arbeiten. Noch An-

1 Chrzonszczewski, Arch. f. pathol. Anat. XXXI. S. 177. 1864.
2 Virchow, Ebenda. XII. S. 310. u. Tab. XI. 1857.
3 W. Bowman, Philos. Transact. I. p. 61. 1842.
4 Kölliker, Gewebelehre. 5. Aufl. S. 507. 1867.
5 Ludwig & Zawarykin, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturw. Cl. XLVIII. S. 14. 1863.

dere nehmen beiderlei Vasa recta an, so COLBERG[1] (der freilich nur von den arteriellen Zuflüssen spricht, ohne indess die anderen zu bestreiten), STEUDENER[2], SCHWEIGGER-SEIDEL[3], in seiner neuesten Arbeit LUDWIG[4]. Endlich giebt es noch Stimmen, welche die Vasa recta weder aus den MALPIGHI'schen Kapseln, noch aus den Arterienzweigen, sondern aus den Rindencapillaren sich entwickeln lassen, so dass das Nierenblut drei Capillarsysteme hinter einander zu durchsetzen hätte (Gefässknäuel, Rinden- und Pyramidencapillaren): so HUSCHKE[5], HENLE[6], KOLLMANN[7], HYRTL[8].

Ich glaube mich auf das Allerbestimmteste von der im Texte gegebenen Darstellung, welche übrigens mehr und mehr Eingang findet, überzeugt zu haben.

Aber nicht blos zu dem Capillargebiete der Pyramiden, sondern auch zu dem der Rinde kann das Blut theilweise gelangen, ohne die Gefässknäuel zu durchsetzen. Nach LUDWIG[9] steigen die Art. radiatae zur Nierenoberfläche empor und lösen sich in ein engmaschiges Netz auf, welches einerseits mit dem Capillarnetze der Rinde communicirt, andrerseits Zuflüsse aus Arterien der Nierenkapsel erhält, die nicht aus der Nierenarterie stammen. Ebenso beschreiben directe arterielle Zuflüsse zu den Rindencapillaren GERLACH, ISAACS (welcher das Vas afferens jeder Kapsel vor seinem Eintritte in dieselbe einen Zweig zu den Capillaren abgeben lässt) und besonders genau SCHWEIGGER-SEIDEL, welche solche directen arteriellen Zuflussbahnen der Rindencapillaren nicht blos in den peripherischen, sondern auch in den tieferen Rindenschichten fand, zum Theil aus den zuführenden Kapselgefässen hervorgehend.

Aus dieser Darstellung der Blutbahnen, welche die Nierencapillaren versorgen, ergiebt sich das physiologisch wichtige Verhältniss, dass den MALPIGHI'schen Knäueln wechselnde Mengen von Blut zugeführt werden können, je nachdem die directen arteriellen Zuflüsse zu den umspinnenden Capillaren sich verengen oder erweitern; der Zustand der letzteren Bahnen wird also mitbestimmend auf den Druck und die Geschwindigkeit des Blutes in den Knäuelgefässen wirken. Die wesentlichste regulatorische Rolle wird den Arteriolae rectae verae zufallen, da sie bei ihrer Verengerung offenbar mehr

1 COLBERG, Allg. med. Centralztg. 1863. No. 48 u. 49.
2 STEUDENER, Nonnulla de penitiore renum structura. p. 24. Halis 1864.
3 SCHWEIGGER-SEIDEL, Die Nieren etc. S. 63. Halle 1865.
4 LUDWIG, Stricker's Gewebelehre. Art. Nieren. S. 502.
5 HUSCHKE, Oken's Isis. XXI. S. 563. 1828.
6 HENLE, Eingeweidelehre. 2. Aufl. S. 331. 1873.
7 KOLLMANN, Ztschr. f. wissensch. Zool. XIV. S. 136. Tab. XVI. Fig. 1. 1864.
8 HYRTL, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturw. Cl. XLVII. (I) S. 200.
9 LUDWIG, Wagner's Handwörterb. II. S. 629. 1844. — Vgl. auch LUDWIG & ZAWARYKIN, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturw. Cl. LXVIII. S. 13.

Blut nach der Rinde hinüberdrängen, bei ihrer Erweiterung die Rinde mehr weniger entlasten.

Es ist nicht unwichtig zu bemerken, dass die Niere ausser der Art. renalis noch andere, freilich untergeordnete arterielle Zuflüsse erhält. Sie dringen zum grössten Theile durch die Kapsel ein, der Art. suprarenalis, vielleicht auch benachbarten Lumbalarterien entstammend. Wenn man die Nierenarterien unterbindet, gelingt es, von der Aorta aus noch einen mehr oder weniger grossen Theil der Rindencapillaren zu füllen.[1] Nach gleichzeitiger Unterbindung der Art. und Vena renalis schwillt die Niere in $1\frac{1}{2}$—2 Stunden auf ihr $1\frac{1}{2}$—2faches Volumen an, auch dann noch, wenn nach der Unterbindung die Kapsel abgezogen, dagegen nicht mehr, wenn gleichzeitig der Harnleiter unterbunden wird.[2] Es müssen also auch von letzterem her Gefässverbindungen zur Niere führen, welche aus den Art. spermaticae stammen. Die durch die Kapsel vermittelten Communicationen sind unter Umständen so ergiebig, dass nach Unterbindung der Nierenarterie die Harnabsonderung unvermindert fortdauert.[3] In der Regel aber beschränkt sich die Blutzufuhr durch jene Kapsel- und Harnleiterarterien auf die directe Versorgung kleiner Bezirke des Nierenparenchyms unter der Kapsel und an der Grenze zwischen Rinde und Mark, innerhalb deren sich das arterielle Blut in Capillaren ergiesst, welche mit dem aus der Art. renalis hervorgehenden Capillarnetze communiciren (Litten).

C) Venöse Abflüsse.

Die Venen der Nieren folgen im Allgemeinen den Bahnen der das Blut zuführenden Arterien. Die grösseren Venenstämme verlaufen mit den an der Basalfläche der Pyramiden hinziehenden arteriellen Bogen (vgl. Fig. 71 *V*) und nehmen Stämmchen aus Mark und Rinde auf.

Die Stämmchen des Markes setzen sich entsprechend zusammen, wie die Arteriolae rectae. Ihre fernsten Wurzeln reichen bis zur Papille herab, wo ein Plexus (*x*) die auf ihr mündenden Ausflussröhren umgiebt. Zu den von hier entspringenden Stämmchen gesellen sich bei ihrem Wege nach aufwärts neue aus der Pyramide, welche gleich den Arterien in den Zwischenräumen der Harncanalbündel verlaufen und in der Grenzschicht büschelförmig zu den Venae rectae (ϱ) zusammenfliessen.

Die Venen der Rinde sammeln sich zum Theil an ihrer Oberfläche unter der Gestalt sternförmig sich zusammensetzender Wurzeln (Stellulae Verheynii *st*), welche die Anfänge grösserer, in dem Laby-

---

1 Ludwig & Zawarykin, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XLVIII. S. 13. Anm. 1863.

2 M. Litten, Berliner klin. Wochenschr. 1878. No. 45. S. 673; Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarct. S. 3 u. fg. Berlin 1879.

3 Max Herrmann, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XLV. S. 325. 1861.

rinthe neben den Art. radiatae verlaufender Stämmchen (Venae radiatae, ϱ') darstellen. Letztere nehmen das Blut aus den Capillaren der tieferen Rindenschichten auf und senken sich schliesslich in die an der Pyramidenbasis verlaufenden Arcus venosi ein.

D) Nierenpfortader bei niedern Wirbelthieren.

Bei den Fischen, Batrachiern und Ophidiern besitzt die Niere ausser ihrer Arterie ein zweites zuführendes Gefäss, Vena renalis advehens oder Nierenpfortader, dessen anatomisches Verhalten zuerst BOWMAN[1] bei Boa genauer beschrieb. Die Arterien bilden hier, wie überall, die Glomeruli. Die Vasa efferentia der letzteren wenden sich zur Oberfläche der Niere und treten daselbst in Verbindung mit Zweigen der Pfortader, welche durch ihre Aeste die umspinnenden Capillaren der Harncanälchen versorgen. Aus diesem Capillarnetze gehen die Venae renales revehentes hervor.

Ganz entsprechende Anordnungen beschrieb neuerdings NUSSBAUM[2] bei Batrachiern. Auch hier werden die Glomeruli von den Arterien, die umspinnenden Capillaren von der Pfortader gespeist. In das Netz derselben gehen mitunter directe Arterienzweige, häufig die Vasa efferentia der Glomeruli über, welche jedoch auch unmittelbar in eine ableitende Vene münden können. Unterbindet man also die Nierenarterien, so hört der Blutlauf in den Glomerulis auf, während er in den umspinnenden Capillaren Dank der Vena renalis advehens fortdauert, — ein für die Entscheidung gewisser physiologischer Fragen, wie NUSSBAUM's interessante Untersuchungen gezeigt haben, sehr wichtiges Verhältniss.

2. *Der Bau der Malpighi'schen Gefässknäuel.*

Als der Niere eigenthümliche und für die Harnabsonderung ganz besonders wichtige Gefässvorrichtungen erheischen die MALPIGHI'schen Knäuel eine eingehendere Besprechung.

Das zuführende Arterienstämmchen zerfällt, nachdem es die Wand der MÜLLER'schen Kapsel durchbohrt hat, in mehrere Zweige, von denen ein jeder durch wiederholte Theilungen ein aus einer Anzahl collateraler Gefässe zusammengesetztes Läppchen bildet. Nach O. DRASCH[3] erfolgt diese Theilung in den grösseren, der Grenzschicht näheren Knäueln, deren Vas efferens zu einer Arteriola recta spuria

1 W. BOWMAN, Philos. Transact. I. p. 64. 1842.
2 NUSSBAUM, Arch. f. d. ges. Physiol. XVI. S. 139. 1878; XVII. S. 580. 1879.
3 O. DRASCH, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturw. Cl. LXXVI. 1877.

wird, nach anderem Typus erfolgen, als in den kleineren, der Grenzschicht ferneren Knäueln. Die letzteren setzen sich zunächst aus zwei grösseren, jeder derselben wieder aus zwei kleineren Läppchen zusammen, so dass also der gesammte Knäuel in vier Läppchen zerfällt. Die grösseren Knäuel dagegen zerfallen in viele kleine Läppchen. — Die gesammten Gefässe, in welche das Vas afferens sich

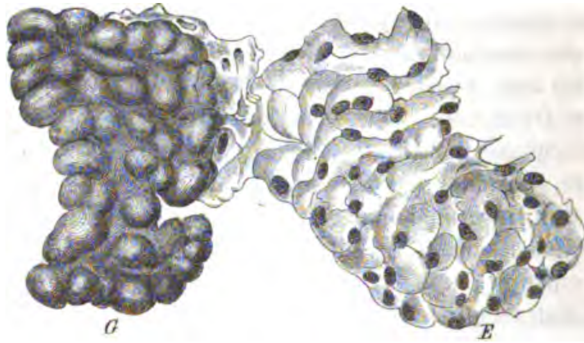


Fig. 72. Epitheldecke des Glomerulus der Kaninchen. Niere. Nach DRASCH.

successive auflöst, verlaufen isolirt von einander, ohne zu anastomosiren, und vereinigen sich schliesslich zu einem einfachen Vas efferens, dessen Anfang in der Mitte des Knäuels liegt. Der letztere stellt also ein bipolares Wundernetz mit einem peripherisch und einem central gelagerten Pole dar.

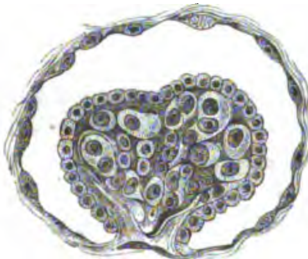


Fig. 73. Epithel der Kapsel und des Glomerulus beim neugebornen Menschen. Nach VON SENG.

Die Knäuelgefässe besitzen eine einfache Wandung, in welcher zwar Kerne liegen, aber durch Silbereinwirkung nicht Endothelzeichnungen hervorgerufen werden können (DRASCH); sie verhalten sich also ähnlich den Capillaren der Hyaloidea des Frosches.[1]

In vereinzelten Fällen sah DRASCH an den Gefässen des Knäuels eine Zeichnung, welche auf eine poröse Beschaffenheit derselben hindeutete; doch konnten derartige Bilder nicht constant erhalten werden.

Die Gefässschlingen des Knäuels sind von platten kernhaltigen Zellen bedeckt, welche nicht blos an seiner Oberfläche eine con-

1 GOLUBEW, Arch. f. microscop. Anat. V. S. 84. 1869.

tinuirliche Schicht bilden, sondern auch in sein Inneres eindringend die Läppchen, ja sogar die einzelnen Schlingen überziehen, — eine oft bezweifelte, aber durchaus sicher gestellte Thatsache. Am leichtesten sichtbar ist das Glomerulus-Epithel beim Embryo und Neugebornen, wo seine Elemente noch nicht platte, sondern kubische Zellen darstellen (s. Fig. 73); doch kann dasselbe auch beim Erwachsenen als zusammenhängende Hülle des Knäuels isolirt werden (s. Fig. 72), deren untere Fläche concave grubenartige Eindrücke von den Knäuelgefässen erhält. Die Zellen haben nach RUNEBERG oft unregelmässige Formen, ähnlich der Gestalt von Bindegewebszellen in sofern, als von der Gegend des excentrisch gelegnen Kernes blattähnliche, ungleich dicke Ausläufer ausgehen, bestehend aus einer klaren oder äusserst fein granulirten, ziemlich lockeren Substanz. Oft sind drei Hauptblätter vorhanden, von denen je eines eine Gefässschlinge umfasst, während das dritte sich in die Tiefe senkt. Durch Zerzupfen injicirter Knäuel konnte RUNEBERG Stücke von Gefässschlingen isoliren, die noch mit Zellen umgeben und bekleidet sind, wie die Bindegewebsbalken der Arachnoidea von Endothelzellen.

Die Annahme BOWMAN's, dass die Gefässe des Knäuels nackt seien, wird unter den neueren Autoren nur noch von HENLE[1] unterstützt. KÖLLIKER[2] ist mit Rücksicht auf vergleichend anatomische (bei Triton sei das Knäuelepithel unzweifelhaft) und entwicklungsgeschichtliche (er fand, wie SCHWEIGGER-SEIDEL[3] und neuerdings SENG, auf dem Knäuel von Embryonen eine continuirliche Lage von Zellen) Thatsachen zwar geneigt, auch für den Erwachsenen eine Epithellage auf dem Knäuel anzunehmen, gelangt aber doch nicht zu sicherem Entscheid. Nach positiven Angaben von GERLACH[4], ISAACS[5] (dessen Abbildungen allerdings den wirklichen Verhältnissen durchaus nicht entsprechen), BECKMANN[6] (der freilich auf und zwischen den Knäuelgefässen nicht Epithelien, sondern bindegewebige Elemente vermuthete), CHRZONSZCZEWSKI[7] (Darstellung einer continuirlichen Epithellage auf Durchschnitten gefrorener Nieren), LUDWIG[8], R. HEIDENHAIN[9], LANGHANS[10], RUNEBERG[11], RIEMER[12] kann weder die Existenz einer geschlossenen Epithellage auf der Oberfläche des Knäuels, noch ihr Eindringen zwischen die einzelnen Schlingen desselben im Mindesten be-

1 HENLE, Eingeweidelehre. 2. Aufl. S. 329. Braunschweig 1873.
2 KÖLLIKER, Gewebelehre. 5. Aufl. S. 504. 1867.
3 SCHWEIGGER-SEIDEL, Die Nieren des Menschen. S. 76. Tab. III, D. Halle 1865.
4 GERLACH, Gewebelehre. S. 303. 1850.
5 ISAACS, Journ. d. l. physiol. I. p. 595. 1858.
6 BECKMANN, Arch. f. pathol. Anat. XX. S. 515. 1861.
7 CHRZONSZCZEWSKI, Ebenda. XXXI. S. 171. 1864.
8 LUDWIG, Stricker's Gewebelehre. S. 501. 1871.
9 R. HEIDENHAIN, Arch. f. microscop. Anat. X. S. 3. 1874.
10 LANGHANS, Arch. f. pathol. Anat. LXXVI. S. 87. 1878.
11 RUNEBERG, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXIII. S. 5. 1879; Nord. med. Ark. XI. S. 2. No. 13; Referat in Schmidt's Jahrbüchern. CLXXXIII. S. 8. 1879.
12 RIEMER, Arch. d. Heilkunde. XVII. S. 348. 1876.

zweifelt werden. Ob, wie Drasch[1] angiebt, nur die Hülle der grossen Knäuel kernhaltig, die der kleineren kernlos sei, bedarf weiterer Untersuchung.

III. Interstitielles Bindegewebe. Lymphbahnen.

Das erst durch Beer[2] genauer beschriebene interstitielle Bindegewebe der Niere ist am stärksten in der Papille entwickelt, wo es als alleinige Hülle das Epithel der Ausflussröhren umgiebt. — Die Canäle der Pyramide sind in Maschen eines zarten kernhaltigen Netzwerkes eingebettet, welches auf Querschnitten nach Auspinselung des Epithels der Canälchen leicht sichtbar wird. — Von der Kapsel her dringt fibrilläres Bindegewebe in die äussersten Schichten der Rinde ein; in ihren tieferen Schichten findet es sich vorzugsweise um die Müller'schen Kapseln gelagert, wo es unter pathologischen Bedingungen mächtig wuchernd dicke concentrische Lagen bilden kann.[3] Zwischen den gewundenen Canälchen fehlt das Bindegewebe ganz[4] oder ist doch auf vereinzelte kleine spindelförmige Zellen reducirt, welche senkrecht zur Oberfläche der Canälchen stehen, ohne jedoch die Windungen derselben fest zu fixiren.

Die Lymphbahnen[5] des Nierenparenchyms sind in den Spalträumen gegeben, welche zwischen den Harncanälchen, den Blutgefässen und dem spärlichen Bindegewebe übrig bleiben. Sie sind im Labyrinthe weiter als in den Markstrahlen, innerhalb der Pyramide um die Blutgefässe weiter als in den Harncanalbündeln. Die Abflüsse geschehen theils durch Gefässe der Kapsel, theils durch Gefässe des Hilus. — Die aus zwei Blättern sich zusammensetzende Kapsel schliesst nach A. Budge[6] zwischen denselben einen von Endothel ausgekleideten Lymphraum ein, welcher sowohl mit den Lymphgefässen der Kapsel als mit denen des Hilus communicirt, mit letzteren durch grosse im Nierenparenchym gelegene Lymphstämme.

1 O. Drasch, Sitzgsber. d. Wiener Acad. LXXVI. 1877. 12. Juli.
2 A. Beer, Die Bindesubstanz der Niere im gesunden und im pathologischen Zustande. Berlin 1859.
3 M. Litten, Charité-Annalen. 1878. S. 35 u. 36.
4 Ludwig, Stricker's Gewebelehre. S. 505. 1871.
5 Ludwig & Zawarykin, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XLVIII. S. 16. 1863.
6 E. Budge, Deutsche med. Wochenschr. 1878. No. 51.

ZWEITES CAPITEL.

Die wesentlichen specifischen Harnbestandtheile werden von der Niere nicht gebildet, sondern nur ausgeschieden.

I. Der Harnstoff.[1]

Schon zu einer Zeit, als die chemische Analyse noch nicht im Stande war, in dem normalen Blute Harnstoff aufzufinden, gelang dieser Nachweis doch nach Exstirpation beider Nieren. Zuerst suchten und fanden Prévost und Dumas[2] nach dieser Operation Anhäufung von Harnstoff im Blute von Hunden, Katzen und Kaninchen. Fünf Unzen Blut eines Hundes, der zwei Tage ohne Niere gelebt hatte, gaben über 20 Gran Harnstoff, zwei Unzen Katzenblut unter gleichen Umständen über 10 Gran, — Ziffern, die kaum richtig sein können, da sie einem Procentgehalte von nicht weniger als 0,83 bis 1,04 % Harnstoff entsprechen würden.

Indess fand die Thatsache selbst bald Bestätigung, zuerst durch Ségalas[3], der aus dem Blute weder normaler, noch einseitig nephrotomirter Hunde, wohl aber 60 Stunden nach doppelseitiger Nephrotomie Harnstoff darstellte (etwa 0,25 %); zwölf Jahre später durch L. Gmelin und F. Tiedemann im Verein mit E. Mitscherlich[4], welche nicht blos im Blute mit Sicherheit, sondern auch in erbrochenem Mageninhalte mit Wahrscheinlichkeit Harnstoff nachwiesen. Die letzteren Forscher betonten, dass aus ihren Beobachtungen nicht ohne Weiteres der Schluss auf Nichtbetheiligung der Nieren an der Harnstoffbildung gezogen werden dürfe. Denn es sei immerhin möglich, dass unter normalen Verhältnissen jene Drüsen, nach ihrer Ausrottung vicariirend andere drüsige Organe den Harnstoff bereiteten. Die rein eliminirende Function der Nieren könne erst durch den Nachweis

1 Die Frage nach den chemischen Vorgängen bei der Bildung der einzelnen Harnbestandtheile und dem Orte ihres Entstehens gehört einem andern Theile dieses Lehrbuchs an. In dem vorliegenden Capitel handelt es sich nur um die Frage, nach der etwaigen Betheiligung der Niere an der Bildung der Harnbestandtheile.

2 Prévost & Dumas, Bibliothèque universelle de Genève. XVIII. p. 208. 1822; Meckel's Arch. VIII. S. 325. 1823.

3 Ségalas, Magendie's journ. de physiol. II. p. 354. 1822. Die Versuche wurden in Gemeinschaft mit Vauquelin angestellt.

4 L. Gmelin & F. Tiedemann, Ann. d. Physik. XXXI. S. 289. 1834.

von Harnstoff im normalen Blute dargethan werden, den jene Forscher trotz Verwendung von 10 Pfund Kalbsblut vergeblich erstrebten, obschon sie bei Controllversuchen einen Harnstoffgehalt von 0,4 % im Blute mit Sicherheit nachweisen konnten. Zu ähnlich negativen Ergebnissen bezüglich des normalen Blutes gelangte auch MARCHAND[1]. Da er aber Harnstoff im Blute nicht wiederfinden konnte, wenn er weniger als 0,25 % hinzusetzte und da er sich weiter durch eine überschlägige Rechnung überzeugt glaubte, dass die tägliche Ausscheidungsgrösse noch bei einem viel geringeren Gehalte des Blutes gedeckt werde, hielt er die Annahme präexistirenden Harnstoffes im normalen Blute durch seine negativen Ergebnisse nicht für widerlegt. Uebrigens fand MARCHAND Harnstoff im Blute eines Hammels (angeblich 0,5 %), dem 15 Tage vorher die beiderseitigen Nierengefässe behufs Durchquetschung ihrer Nerven vorübergehend unterbunden worden waren. Ebenso traf er ihn in hydropischen Flüssigkeiten an.

Unter den die Anwesenheit von Harnstoff im Blute Nephrotomirter bestätigenden Forschern brachte STANNIUS[2] nichts Neues, dagegen machten BERNARD und BARRESWILL[3] darauf aufmerksam, dass die Anhäufung von Harnstoff nicht selten dadurch verhindert werde, dass die operirten Thiere reichlich Magen- und Darmsecrete lieferten, in welchen Ammoniaksalze als Umsetzungsproducte des Harnstoffes auftreten. Deshalb komme es erst dann zu einem grösseren Harnstoffgehalte des Blutes, wenn einige Tage nach der Operation die Darmabsonderungen nachliessen, welche übrigens das Leben der Thiere durch Elimination des Harnstoffes verlängerten. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen gelangte HAMMOND[4].

Inzwischen war mit der Verfeinerung der analytischen Methoden auch der Nachweis von Harnstoff im normalen Blute gelungen: durch FRANZ SIMON[5] im Kalbsblute, durch STRAHL[6] im Hundeblute, durch VERDEIL und DOLLFUSS[7] wie durch LEHMANN[8] im Ochsenblute. Von nun an wurde derselbe allmählich im Blute aller Säugethiere entdeckt, ferner in Chylus, Lymphe, in einer grossen Anzahl sonstiger thierischer Flüssigkeiten, theils normalen und pathologischen Trans-

1 R. F. MARCHAND, Erdmann's Journ. f. pract. Chemie. II. S. 449. 1837.
2 STANNIUS, Arch. f. physiol. Heilk. IX. 1850.
3 BERNARD & BARRESWILL, Arch. génér. de médicine. April 1847. — CL. BERNARD, Leçons sur les propriétés physiologiques et les alterations pathologiques des liquides de l'organisme. II. p. 36—52. 1859.
4 HAMMOND, American journal of medical sciences. XLI. 1861; Meissner's Jahresber. 1861. S. 70.
5 FRANZ SIMON, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1841. S. 454.
6 STRAHL, Heller's Arch. 1847. S. 558.
7 VERDEIL & DOLLFASS, Ann. d. Chemie u. Pharmacie. LXXIV. S. 214. 1849.
8 LEHMANN, Lehrbuch der physiologischen Chemie. I. S. 170. 1850.

sudaten (Humor aqueus, Liquor cerebrospinalis, Hydrocele-, Peritonäalflüssigkeit), theils Secreten (Schweiss, Speichel u. s. f.).

Als zu diesen Erfahrungen, welche den Harnstoff als normalen Bestandtheil des Blutes und zahlreicher anderer Flüssigkeiten dargethan und seine Vermehrung nach der Nephrotomie nachgewiesen hatten, noch das weitere Ergebniss von PICARD[1] hinzukam, dass das Blut der Nierenvene erheblich weniger reich an Harnstoff sei (0,0186 %), als das Blut der Nierenarterie (0,0365 %), schien nicht mehr der geringste Zweifel daran zulässig, dass die Niere nicht Stätte der Bereitung, sondern nur Organ der Ausscheidung des Harnstoffes aus dem Blute sein könne.

Indess sollte es an Anregung zur Wiederaufnahme der scheinbar erledigten Frage nicht fehlen.

Bei Versuchen, die im Interesse der Theorie der urämischen Erkrankung von OPPLER[2] unter HOPPE-SEYLER's Leitung unternommen worden waren, fand jener Forscher nach Unterbindung der Harnleiter eine sehr viel erheblichere Anhäufung von Harnstoff in Blut und Muskeln, als nach Ausrottung der Nieren. Er schloss daraus, dass die Nieren mindestens sehr bedeutenden Antheil an der Bildung des Harnstoffes nehmen müssten. Als Material für seine Bildung diene das Kreatin, welches sich, umgekehrt wie der Harnstoff, im Muskelfleische nach Nephrotomie viel stärker anhäufe, als nach Verschluss der Ureteren.

Auch PERLS[3] konnte bei Kaninchen nach Ausrottung der Nieren kaum Spuren, nach Harnleiterunterbindung erhebliche Mengen von Harnstoff in den Muskeln finden, während PH. MUNK[4] nach beiderlei Operationen in Blut und Muskeln bedeutende Harnstoffspeicherung antraf. Als aber N. ZALESKY[5] in einer sehr ausführlichen Experimentaluntersuchung den Harnstoffgehalt im Blute nephrotomirter Hunde (0,00102—0,0019 %) nicht grösser, sondern sogar geringer fand, als im Blute normaler Thiere (0,00298—0,00503 %), während er nach Ureterenunterbindung gesteigert war (0,0456—0,0585 %) und entsprechende Ziffern für die Muskeln sich ergaben (normal 0,00104 bis 0,00214 %[6], nephrotomirt 0,0012—0,0028 %, Ureterenunterbin-

1 PICARD, De la présence de l'urée dans le sang etc. Strassbourg 1856.

2 G. OPPLER, Arch. f. pathol. Anat. XXI. S. 260. 1861.

3 M. PERLS, Qua via insufficientia renum symptomata uraemica efficiat. Diss. Königsberg 1864; Königsberger med. Jahrb. IV. S. 56. 1864.

4 PH. MUNK, Berliner klin. Wochenschr. 1864. S. 112.

5 N. ZALESKY, Untersuchungen über den urämischen Process und die Function der Nieren. Tübingen 1865.

6 Bis dahin hatte in den Muskeln normaler Thiere Niemand Harnstoff gefunden.

dung 0,0345—0,0528 %), schien der Niere eine sehr erhebliche active Rolle bei der Harnstoffbildung gesichert, und zwar in dem Sinne von Oppler unter Benutzung von Kreatin, denn auch Zalesky fand nach Nephrotomie den Kreatingehalt der Muskeln gesteigert und viel bedeutender als nach der Vergleichsoperation. Den directen Beweis für die Harnstoffbildung aus Kreatin durch die Nieren glaubte bald darauf Ssubotin[1] erbracht zu haben, indem er durch Digestion von Kreatin mit dem wässrigen Extracte frischer Nieren Harnstoff bereitete, — ein später von Voit und von Gscheidlen mit durchaus negativem Resultate wiederholter Versuch.

Alle jene Beobachtungen von Oppler ab fanden aber in sorgsamen Nachuntersuchungen keine Bestätigung.

Zuerst sprach sich Meissner[2] nach Versuchen von Ehlers und Goemann mit Bestimmtheit gegen die Verschiedenheit des Erfolges der Nephrotomie und der Harnleiterunterbindung für die Harnstoffspeicherung im Kaninchenblute aus. In beiden Fällen stieg zweifellos der Harnstoffgehalt, was auch bei Hunden nach Ausrottung der Nieren ausser Frage gestellt wurde. Während diese Versuche sich aber nur auf eine Schätzungsmethode des Harnstoffnachweises stützten, lieferte Voit[3] genaue quantitative Bestimmungen in grösserer Zahl mit dem Resultate, dass der Harnstoffgehalt des Blutes in derselben Weise wachse, gleichviel ob die Nieren exstirpirt oder die Harnleiter unterbunden seien. Die Höhe seines Ansteigens im Blute und in den Muskeln von Kaninchen sei nur abhängig von der Zeit, welche seit der einen oder der anderen Operation verflossen. Es enthielten die Muskeln

bei Nephrotomie nach 22 St. . . .	0,08 %
„ Ureterenunterbindung nach 30 St.	0,12 %
„ Nephrotomie nach 46 St. . . .	0,15 %
„ Ureterenunterbindung nach 70 St.	0,20 %

Bei Hunden fand ebenfalls nach beiden Operationen in allen Organen und Flüssigkeiten des Körpers (mit Ausnahme des Darmes und seines Inhaltes) Aufspeicherung statt, doch ging sie nicht immer der verflossenen Zeit parallel, weil, wie schon Bernard und Barreswill und Hammond gesehen, bei Eintritt von Erbrechen und Diarrhoe ein mehr weniger grosser Theil des Harnstoffes eliminirt wurde. Die von Oppler behauptete Vermehrung des Kreatins im Muskel konnte Voit nach keiner der beiderlei Operationen bestätigen.

1 Ssubotin, Ztschr. f. rat. Med. (3) XXVIII. S. 114. 1866.
2 Meissner, Ebenda. (3) XXVI. S. 225. 1866.
3 Voit, Ztschr. f. Biologie. IV. S. 116. 1866.

Mit diesen Ergebnissen stimmt es überein, wenn GRÉHANT[1] an Blutproben nephrotomirter Hunde ein stetiges Ansteigen des Harnstoffes fand, z. B.:

	Gehalt des Arterienblutes
Vor der Operation	0,0880 %
3″ 40′ nachher .	0,0932 %
21″ 20′ „ . .	0,2518 %
27″ „ . .	0,2760 %

Wenn freilich GRÉHANT zu dem Ergebnisse gelangt, dass die Menge von Harnstoff, welche sich nach Unterdrückung der Nierenfunctionen in gegebener Zeit im Blute ansammelt, genau gleich derjenigen Menge sei, die in gleicher Zeit durch die Nieren entleert worden sein würde, so kann dies Rechnungsergebniss nur ein zufällig zutreffendes sein, da seine Unterlagen falsche sind. GRÉHANT nimmt die Blutmenge des Hundes nach den längst beseitigten Ziffern VALENTIN's zu 1/5 des Körpergewichtes an!

Eine genaue Bestimmung, welche Mengen von Harnstoff nach Nephrotomie im Körper angesammelt werden, und eine Vergleichung dieser Quantität mit der normalen Excretionsgrösse wäre freilich sehr erwünscht, weil damit entschieden werden könnte, ob das Gewebe der Nieren, wie das so vieler anderer Organe des Körpers, an der Harnstoffproduction Theil nimmt. Allein auf einen entscheidenden Vergleich der Art ist kaum zu rechnen, da das mit der Nephrotomie einhergehende Fieber sehr wahrscheinlich die Harnstoffproduction im gesammten Körper ändert. Wenigstens sah GSCHEIDLEN bei Hunden, die durch Eiterinjection in Fieberzustand versetzt worden waren, den Harnstoffgehalt des Blutes vermehrt.[2]

Wie dem auch sei, so giebt die ganze Reihe der in diesem Abschnitte mitgetheilten Beobachtungen die zweifellose Sicherheit, dass im Körper auch ohne Mithülfe der Nieren reichlich Harnstoff gebildet wird, welchen diese auszuscheiden die Aufgabe haben. Sollten sie sich auch in dem Maasse, wie sonstige Organe des Körpers, durch ihren eigenen Stoffwechsel in gewissem Umfange an der Production jenes Stoffes betheiligen, so würde damit doch nicht eine specifische Function derselben für die Harnstoffbildung dargethan, sondern nur gesagt sein, dass die in ihrem Gewebe ja zweifellos stattfindende Umsetzung von Eiweisskörpern auch bei ihnen keine Ausnahme von der Regel macht, dass sie unter Abspaltung von Harnstoff erfolgt.

1 GRÉHANT, Journ. d. l'anat. et d. l. physiol. 1870—71. p. 318.

2 GSCHEIDLEN, Studien über den Ursprung des Harnstoffs im Thierkörper. S. 33. Leipzig 1871.

II. Die Harnsäure.

Für die Harnsäure wiederholen sich die eben bei dem Harnstoffe ausführlicher discutirten Fragen; die experimentelle Beantwortung derselben ist aber nicht in gleichem Umfange geschehen.

Dass normales Blut von Säugethieren Harnsäure in kleinen Mengen enthält, wird mehrfach angegeben[1]; wenn auch kaum absolut sichere directe Nachweise vorliegen, ist die Thatsache nicht zu bezweifeln, denn die Harnsäure findet sich in einer Reihe von Organen und Flüssigkeiten in erheblicher Menge. So in der Milz, Leber, Lunge, im Gehirn, Pankreas, in pathologischen Flüssigkeiten von seröser wie von eitriger Beschaffenheit.[2]

Für das Blut von Vögeln hat trotz Strahl und Lieberkühn's[3] wie Zalesky's[4] Zweifeln Meissner[5] bei reichlicher Fütterung von Hühnern mit Gerste wie mit Fleisch den Nachweis der Harnsäure geliefert, wenn hinreichende Mengen von Blut in Arbeit genommen wurden. Ausserdem fand er sie reichlich in der Leber (0,62 pro Mille), dagegen nur spurweise in den Muskeln. Ebenso gelangte Pawlinoff zu positiven Resultaten[6]. Da nach seinen Controllversuchen ein Gehalt von 0,136 pro Mille Harnsäure im Blute der Analyse noch entgeht, sind negative Befunde wenig befremdlich.

Im Anschlusse an den durch Prévost und Dumas gelieferten Nachweis von Harnstoff im Blute nephrotomirter Hunde hatten bereits Strahl und Lieberkühn bei nephrotomirten Fröschen, Hunden und Katzen Harnsäure im Blute gesucht und bei den letzteren Thieren mittelst der Murexidprobe gefunden.

Den Ort der Harnsäurebildung sicherer zu ermitteln, schritt Zalesky zu der Harnleiterunterbindung bei Vögeln[7] und der Exstirpation der Nieren bei Schlangen. Nach dem ersteren Eingriffe trat zuerst (bereits nach 8 Stunden) Anfüllung der Harncanälchen

---

1 Lehmann, Zoochemie. S. 172. Heidelberg 1858.

2 Scherer, Ann. d. Chemie u. Pharmacie. LXXIII. S. 328. 1849. — v. Gorup-Besanez, Ebenda. XCVIII. S. 1. 1856. — Cloetta, Ebenda. XCIX. S. 289. 1856. — Stokvis, Arch. f. d. Holländ. Beitr. II. S. 260. 1861. — Naunyn, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1865. S. 166.

3 Die Schrift dieser Autoren habe ich mir nicht verschaffen können.

4 N. Zalesky, Untersuchungen über den urämischen Process. S. 37. Tübingen 1865.

5 Meissner, Ztschr. f. rat. Med. XXXI. S. 148. 1868.

6 Pawlinoff, Arch. f. pathol. Anat. LXII. S. 64. 1875.

7 Nach einem interessanten historischen Nachweise du Bois-Reymond's hat bereits Galvani die Harnleiter bei Hühnern durch Umstechung unterbunden und als Folge davon die weit verbreitete Ablagerung einer „Alba terrestris materies" beobachtet, in grösster Menge auf der Oberfläche der Leber und dem Pericardium (Arch. f. Anat. u. Physiol. S. 408. 1865.)

mit harnsauren Salzen ein (von denen jedoch die MÜLLER'schen Kapseln stets frei blieben), später massenhafte Ablagerung derselben ganz namentlich auf der Oberfläche aller serösen Häute, deren Lymphgefässe durch amorphe Niederschläge fast ganz verstopft wurden, an den Gelenkenden der Knochen, im Parenchym der Lungen, des Herzmuskels u. s. f. Das Blut, im Normalzustande angeblich harnsäurefrei, enthielt jetzt um so mehr Urate, je längere Zeit seit der Operation verstrichen.

Den Parallelversuch der Nierenexstirpation stellte ZALESKY an Schlangen an. Während die Unterbindung der Harnleiter zu ähnlich ausgedehnter Harnsäureablagerung namentlich auf der Oberfläche aller Eingeweide führte, erschienen nach der Nephrotomie nur spärlich harnsaure Salze theils in der Operationsnarbe, theils in der Gegend der exstirpirten Nieren. Die chemische Untersuchung von Muskeln, Leber, Lunge war erfolglos, nur in den Eingeweiden eine sehr kleine Menge Harnsäure anzutreffen. Da also im Blute der Vögel im Normalzustande keine Harnsäure vorhanden sei, dieselbe dagegen nach Ureterenunterbindung weit verbreitet auftrete, da ferner bei Schlangen nach Nephrotomie dieselbe nur an begrenzten Orten, nach Ureterenunterbindung dagegen an vielen Stellen des Körpers reichlich sich finde, schliesst ZALESKY, dass die Nieren wo nicht der ausschliessliche, doch der hauptsächlichste Bildungsort der Harnsäure seien.

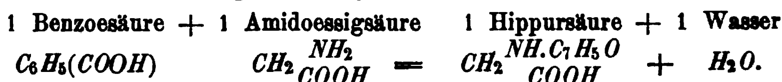
Allein Nachuntersuchungen sind dieser Ansicht wenig günstig gewesen. Denn erstens fand MEISSNER wie PAWLINOFF die von ZALESKY vermisste Harnsäure auch im Blute normaler Vögel. Wenn zweitens ZALESKY sich auf den Gang der Ausscheidung der Harnsäure nach Unterbindung der Harnleiter stützte (sie sollte von den Nieren aus sich allmählich verbreiten und an den einzelnen Stellen um so dichter auftreten, je näher die betreffenden Stellen der Niere gelegen sind), so fanden CHRZONSZCZEWSKI[1] und PAWLINOFF[2], dass nächst der Niere die Ablagerungen zuerst in den Lymphgefässen nebst den mit ihnen in Zusammenhang stehenden Bindegewebskörperchen stattfinden, also nicht von den Nieren aus excentrisch fortschreiten. Da endlich PAWLINOFF bei Tauben nach Verschluss der Nierengefässe durch Umstechung dieselbe reichliche Ansammlung von Harnsäure im Körper constatirte, wie sie ZALESKY nach der Unterbindung der Harnleiter fand, ist wenigstens für die Vögel die extrarenale Bildung der Harnsäure wohl sicher erwiesen. Da ferner

1 CHRZONSZCZEWSKI, Arch. f. pathol. Anat. XXXV. S. 174. 1866.
2 PAWLINOFF, Ebenda. LXII. S. 66. 1875.

bei Schlangen nach Ausrottung der Nieren die Harnsäuredeposita keineswegs fehlen, sondern nur spärlicher auftreten als nach Harnleiterverschluss, können auch hier die Nieren mindestens nicht der einzige Bildungsort für die Harnsäure sein.

III. Die Hippursäure.

Sie entsteht bekanntlich als gepaarte Verbindung aus Benzoesäure und Amidoessigsäure (Glycocoll):



$$C_6H_5(COOH) \quad CH_2{}^{NH_2}_{COOH} = CH_2{}^{NH.C_7H_5O}_{COOH} + H_2O.$$

Während Harnstoff und Harnsäure, der Niere präformirt zugeführt, in derselben nur die Stätte ihrer Ausscheidung finden, ist für die Hippursäure dieses Organ der wirkliche und wenigstens bei Fleischfressern alleinige Geburtsort, wie ältere Beobachtungen von MEISSNER und SHEPARD[1], ganz namentlich aber fundamentale Versuche aus SCHMIEDEBERG's[2] Laboratorio, kürzlich von KOCHS[3] bestätigt, auf das Zweifelloseste gezeigt haben.

Früherhin verlegten KÜHNE und HALLWACHS[4] die Hippursäurebildung in die Leber. 1. Während bei Injection von Benzoesäure in den Magen Hippursäure im Harne in grosser Menge auftritt, geht bei Einführung in den grossen Kreislauf die Benzoesäure massenhaft als solche in den Harn über, das Erscheinen von Hippursäure dagegen blieb jenen Forschern zweifelhaft. Die Verschiedenheit des Erfolges beider Versuche sahen K. u. H. darin begründet, dass bei ihrer Resorption vom Magen aus die Benzoesäure ganz und gar, bei der Injection in Gefässe des grossen Kreislaufes nur zum sehr kleinen Theile die Leber durchsetzt. Allein MEISSNER und SHEPARD sahen bei subcutaner Injection von Benzoesäure im Harne sehr reichlich Hippursäure auftreten; ja selbst bei Einspritzung in die V. jugularis von Kaninchen trat zwar anfangs unveränderte Benzoesäure, allmählich aber mehr und mehr Hippursäure und zuletzt diese allein auf. Der unveränderte Uebergang findet immer bei plötzlicher Ueberschwemmung des Blutes mit grossen Mengen Benzoesäure statt. 2. Wenn nach Unterbindung aller zu- und abführenden Blutgefässe der Leber Benzoesäure in den Magen injicirt wurde, fand sie sich im Harn als solche vor, Hippursäure dagegen wurde vermisst. MEISSNER und SHEPARD, wie SCHMIEDEBERG und BUNGE konnten bei Wiederholung dieses Versuches keinen Harn erhalten, fanden aber im Blute fast immer Hippursäure, wennschon in geringer Menge.

---

1 MEISSNER & SHEPARD, Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure im thierischen Organismus. Hannover 1866.

2 BUNGE & SCHMIEDEBERG, Arch. f. exper. Pathol. VI. S. 233. 1876. — A. HOFMANN, Ebenda. VII. S. 233. 1877.

3 W. KOCHS, Arch. f. d. ges. Physiol. XX. S. 64. 1879.

4 W. KÜHNE & W. HALLWACHS, Arch. f. pathol. Anat. XII. S. 336. 1857.

Die Beweise für die Hippursäurebildung in der Niere sind folgende:

1. Während der Harn der Herbivoren bei gewöhnlicher Grasfütterung sehr reich an Hippursäure ist, enthält das Blut derselben, entgegen einer früheren Angabe von VERDEIL und DOLLFUSS[1], nach MEISSNER und SHEPARD keine Spur (Kaninchen, Pferd, Rind, Ziege), weder unter normalen Umständen, noch nach Exstirpation der Nieren. In der Niere selbst trafen MEISSNER und SHEPARD Hippursäure an, während KOCHS sie in der Kalbsniere ganz vermisste und in der Ochsenniere nur unwägbare Mengen fand.

2. Selbst nach Injection von Benzoesäure in den Magen von Kaninchen und Hunden fanden MEISSNER und SHEPARD zu einer Zeit, wo der Harn stark hippursäurehaltig war, weder im Blute, noch in irgend einem Secrete eine Spur jenes Körpers vor. Bei gleichzeitiger Injection von Benzoesäure und Glycocoll in das Blut von Hunden begegneten SCHMIEDEBERG und BUNGE der Hippursäure in demselben zwar unter normalen Verhältnissen in geringer, nach Ureterenunterbindung in grösserer Menge, nach Verschluss der Nierengefässe aber nicht in den geringsten Spuren, ebenso wenig in den Muskeln und der Leber.

Im Gegensatze hierzu ist die Beobachtung von MEISSNER und SHEPARD sehr merkwürdig, dass bei Kaninchen, denen nach Unterbindung der Nierengefässe Benzoesäure in den Magen injicirt wird, im Blute neben dieser Säure auch Hippursäure mit Evidenz erscheint, eine von W. SALOMON[2] bestätigte Thatsache. Wenn der letztere Forscher nephrotomirten Kaninchen Benzoesäure in den Magen injicirte, konnte er aus den Muskeln, der Leber, dem Blute Hippursäure in nicht unbedeutender Menge gewinnen. Beim Kaninchen müssen also noch andere Gewebe, als die Niere, die Synthese der Hippursäure vollziehen.

3. Wird durch eine ausgeschnittene Hundeniere sauerstoffhaltiges, mit Benzoesäure und Glycocoll oder selbst mit Benzoesäure allein versetztes Blut geleitet, so entsteht Hippursäure. Die Niere ist zu dieser Synthese noch 48 Stunden nach der Exstirpation befähigt, wenn sie bei kühler Temperatur aufbewahrt wird.

4. Auch durch gröblichere Zerkleinerung der Niere wird die Fähigkeit ihrer Zellen, bei Digestion mit benzoesäure- und glycocollhaltigem Blute unter Sauerstoffzutritt Hippursäure zu bilden, nicht aufgehoben. Durch Zerstampfen oder Ausfrieren völlig zerstört, werden die Zellen unwirksam.

---

1 VERDEIL & DOLLFUSS, Ann. d. Chemie u. Pharmacie. LXXIV. S. 214. 1850.
2 W. SALOMON, Ztschr. f. physiol. Chemie III. S. 365. 1879.

5. Für die Synthese der Hippursäure durch die Niere ist Sauerstoffzufuhr nöthig. Denn wird mit den Ingredientien zu ihrer Bildung Kohlenoxydblut oder Serum durchgeleitet, so tritt die Bildung gar nicht (Kohlenoxydblut) oder doch nur in Spuren ein (Serum). Die Nierenzellen selbst werden durch Kohlenoxyd nicht vergiftet.

Kein Zweifel also, dass die Nierenzellen die Paarung der Hippursäure und des Glycocolls vollziehen. Damit ist die Niere aus der Stellung eines blossen Harnfilters zu der einer bei dem Absonderungsprocesse durch einen specifischen Stoffwechsel betheiligten Drüse erhoben. Woher sie ihr Material für die Hippursäurebildung bezieht, bleibt noch zu ermitteln, denn in dem Blute ist bisher weder Benzoesäure, noch Glycocoll nachgewiesen.

Bei Fröschen entsteht Hippursäure aus Benzoesäure und Glycocoll noch nach Exstirpation der Leber wie der Nieren (SCHMIEDEBERG und BUNGE); hier müssen also noch andere Gewebe jene merkwürdige Synthese vollziehen.

IV. Sonstige Harnbestandtheile.

Eine Prüfung der Niere bezüglich ihrer rein excretorischen oder secretorischen Function steht bezüglich der sonstigen Harnbestandtheile noch aus. Einige, wie z. B. das Kreatin, gelangen in der Niere wohl nur zur Ausscheidung. Denn nach C. VOIT und G. MEISSNER steigt und sinkt die Menge des Kreatins resp. Kreatinins im Harne mit dem Gehalte der Nahrung an denselben. Bei Zufuhr von Kreatin, subcutan oder durch den Magen, wird nahezu die gesammte Menge unverändert oder als Kreatinin ausgeschieden. Die Excretionsgrösse steigt auf ein Maximum bei reichlicher Fleischnahrung und sinkt auf ein Minimum bei stickstoffhaltiger, aber Kreatin-freier Diät (z. B. Eier), welche den Umsatz des eignen Körperfleisches der Thiere möglichst herabdrückt, — lauter Hinweise auf einen Parallelismus zwischen Ausscheidung und Zufuhr. Möglicher Weise trägt aber die Niere doch auch zur Kreatinlieferung für den Harn selbstständig bei, denn in ihrem Gewebe findet sich stets Kreatin vor und der durch Ureterenunterbindung längere Zeit gestaute Harn wird auffallend reich an Kreatin.[1]

Die künftige Forschung wird sich namentlich der Frage zuzuwenden haben, ob die interessanten Synthesen der Schwefelsäure mit Gliedern der aromatischen Reihe, welche neuerdings bekannt geworden, in der Niere selbst stattfindet, was alle Wahrscheinlichkeit für sich hat.

1 MAX HERRMANN, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XXXVI. S. 364 u. fg. 1859.

DRITTES CAPITEL.

Die Wasserabsonderung in der Niere.

I. Allgemeine Vorbemerkungen.

1. Die Theorien Bowman's und Ludwig's.

Abweichend von allen anderen Absonderungsorganen, besitzen die Nieren in den MALPIGHI'schen Gefässknäueln einen Ort, an welchem der Blutstrom ohne Zwischenschaltung von Lymphräumen unmittelbar an den Binnenraum der Drüse grenzt, von demselben nur durch die Capillarwand und die dieselbe aussen überdeckende Epithelialschicht getrennt. Dass eine solche eigenartige Einrichtung, wie sie sich nur noch in den Alveolen der Lunge vorfindet, in besonderer Beziehung zu der besonderen secretorischen Function des Organes stehen müsse, kann von vornherein nicht bezweifelt werden. So kommen denn auch alle Theorieen der Harnabsonderung darin überein, in jenen Vorrichtungen die wesentliche Quelle für den Strom des Harnwassers zu sehen.

Bis vor Kurzem sogar die einzige. Es sei aber schon hier bemerkt, dass diese Annahme den thatsächlichen Verhältnissen nicht ganz entspricht. Denn die später ausführlicher zu berichtende Beobachtung, dass die Einführung gewisser Substanzen (des Harnstoffes, harnsaurer Salze, des Kochsalzes, Salpeters u. s. f.) in das Blut Harnsecretion unter Bedingungen herbeizuführen im Stande ist, unter welchen dieselbe ohne jene Zusätze zu dem Blute nicht zu Stande kommt, legte die Vermuthung nahe[1], dass durch diese Substanzen Wasserabsonderung in merklicher Menge an Orten zu Stande gebracht werde, die für gewöhnlich sich kaum oder doch nur in geringem Maasse an der Wasserlieferung betheiligen, nämlich in dem gewundenen Theile der Harncanälchen selbst. Interessante Beobachtungen von NUSSBAUM[2] haben diesen Verdacht bestätigt. Denn wenn man bei Fröschen den Blutstrom in den MALPIGHI'schen Knäueln durch Unterbindung der Nierenarterien unterbricht (s. oben Erstes Capitel, 1, d) und dadurch die Wasserabsonderung vollständig aufhebt, tritt dieselbe nach Harnstoffinjection wieder ein, offenbar Dank

1 R. HEIDENHAIN, Arch. f. d. ges. Physiol. IX. S. 26. 1875.
2 M. NUSSBAUM, Ebenda. XVI. S. 139. 1878; XVII. S. 580. 1879.

secretorischer Thätigkeit der Harncanälchen, deren Capillaren von der Vena renalis advehens aus mit Blut versorgt werden. Es ist aber wohl kein Zweifel, dass für gewöhnlich dieser Wasserzufluss hinter dem aus den Knäueln hervorbrechenden weit zurücksteht. Wir werden deshalb zunächst dem letzteren unsere Aufmerksamkeit zuzuwenden haben.

Tritt hier das Wasser allein zu Tage? Oder führt es bereits die gesammten Bestandtheile des Harnes mit sich? — Fragen, über deren Beantwortung noch bis heute die Meinungen weit auseinander gehen.

Nach der Vorstellung, welche zuerst W. BOWMAN[1] in seiner bahnbrechenden Abhandlung über die MALPIGHI'schen Körperchen ausgesprochen, sollen diese im normalen Zustande nur das Wasser und allenfalls die Salze des Harnes ausscheiden, die Absonderung der specifischen Harnbestandtheile (Harnstoff, Harnsäure u. s. f.) dagegen Function der Epithelien der Harncanälchen sein, aus deren Innerem der von den Kapseln her vorbeistreichende Wasserstrom jene Substanzen ausschwemme. So seien die Harncanälchen der eigentliche Drüsenapparat, welcher die den Harn charakterisirenden Bestandtheile aus dem Blute entfernt, die MALPIGHI'schen Knäuel dagegen eine Vorrichtung zur Regulirung des Wassergehaltes im Blute und dadurch in dem gesammten Organismus.

Diese Anschauungen sind bei BOWMAN mehr aus einer künstlerischen Intuition, hervorgegangen aus der Betrachtung des mikroskopischen Bildes der Niere, als aus der Kenntniss positiver Thatsachen entsprungen. Die Bedeutung, welche jene Theorie gewonnen, rechtfertigt ihre Motivirung durch den Autor selbst. Die Harncanälchen besitzen rücksichtlich der Ausdehnung ihrer Oberfläche, welche durch ihre Windungen erheblich vergrössert wird, rücksichtlich ihrer Structur, welche in ihrer Wand eine mit dem Epithel sonstiger Drüsen sehr ähnliche, dunkelkörnige Epithelialbekleidung aufweist, und rücksichtlich der Anordnung ihrer Capillaren, welche auf der Aussenfläche derselben, ähnlich wie auf den Hodencanälchen, ein engmaschiges, viefach anastomosirendes Netz bilden, die grösste Aehnlichkeit mit den secernirenden Canälen andrer Absonderungsorgane. Die MALPIGHI'schen Körperchen, welche nur einen sehr kleinen Theil der innern Oberfläche der Niere ausmachen, haben dagegen eine dem Drüsenepithel völlig unähnliche zellige Bekleidung: Die Zellen sind hell, bestimmt begrenzt, tragen — wenigstens bei den Amphibien — Cilien und scheinen in manchen Fällen die Kapsel sogar nur auf ein kurzes Stück von ihrem Halse aus zu bekleiden. Die Blutgefässe, statt die Membran auf ihrer Aussenfläche zu umspinnen, durchbrechen dieselbe und bilden einen Knäuel mit freier Oberfläche, dessen einzelne Gefässe nicht mit einander anastomosiren, — eine den secernirenden Flächen andrer Drü-

1 W. BOWMAN, Philos. Transact. I. p. 57. 73 u. fg. 1842.

sen durchaus unähnliche Anordnung. Der Bau des Knäuels bedingt Verzögerung des Blutstromes in seinen Gefässen. Das aus ihnen austretende Wasser wird durch die Cilien des Kapselepithels nach den Harncanälchen hin getrieben, so dass jeder Druck auf die Aussenfläche der Gefässe vermieden wird. „Why is so a wonderful apparatus placed at the extremity of each uriniferous tubus, if not to furnish water, to aid in the separation and solution of the urinous products from the epithelium of the tubes?"

Eine auf so allgemeine Reflexionen gestützte Theorie konnte unmöglich befriedigen, zumal in einer Zeit, in welcher die Physiologie sich eben angeschickt hatte, an Stelle theoretischer Erwägungen das Experiment, an Stelle unsicherer Vermuthungen sicher beobachtete Thatsachen zu setzen. Auf Grund der Thatsachen, welche die Physik bezüglich der Vorgänge der Filtration und Diffusion ermittelt hatte, ersann C. Ludwig eine neue, streng mechanische Theorie der Harnabsonderung, zu deren näherer Begründung von ihm und seinen Schülern im Laufe der Zeit eine grosse Zahl werthvollster Beobachtungen angestellt wurde.[1] Der Blutdruck ist es, welcher nach dieser Theorie in den Malpighi'schen Knäueln Flüssigkeitsfiltration herbeiführt. Das Filtrat enthält bereits sämmtliche Harnbestandtheile in sehr verdünnter Lösung. Indem diese Lösung sich durch die Harncanälchen bewegt, tritt sie in Diffusionsaustausch mit den die Aussenfläche der letzteren umspülenden Flüssigkeiten. Als solche sah Ludwig früherhin das Blut in dem die Harncanälchen umspinnenden Capillarnetze an, später, seit er mit Zawarykin die Lymphbahnen der Niere untersuchte, den Inhalt der letzteren. Da nun nach bekannten Diffusionsgesetzen bei dem Vorgange der Diffusion der Wasserstrom von der verdünnteren zu der concentrirteren Flüssigkeit gerichtet ist, da ferner der hypothetische Harn der Harncanälchen gehaltsärmer ist, als die sie umspülende Flüssigkeit, trete für den Harn auf seinem Wege durch die Canälchen eine allmähliche Concentration durch Wasserabgabe ein, so dass er die Eigenschaften des fertigen Harnes erlange.

Die Entscheidung zwischen den Theorieen Bowman's und Ludwig's ist nur unter Zugrundelegung eingehender Erörterung aller über die Harnbildung bekannt gewordener Thatsachen möglich.

Um das reiche Erfahrungsmaterial übersichtlich zu ordnen, ist daran zu erinnern, dass Ludwig's Theorie drei Hauptmomente in sich schliesst: 1. die Annahme, dass die Wasserabsonderung in den

1 C. Ludwig, Wagner's Handwörterb. II. S. 637. 1844; Lehrbuch der Physiologie. II. S. 274. 1856. — F. Goll, Ztschr. f. rat. Med. N. F. IV. S. 86. 1854. — Max Herrmann, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturw. Cl. XXXVI. S. 349. 1859; XLV. S. 317. 1861. — C. Ludwig, Ebenda. XLVIII. S. 1. 1863; Wiener med. Wochenschr. 1864. No. 13. 14. 15. — C. Ustimowitsch, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1870. S. 340.

Knäueln ein von dem Blutdrucke abhängiger mechanischer Filtrationsvorgang sei; 2. die Hypothese, dass an jener Stelle mit dem Wasser auch die festen Harnbestandtheile, und zwar in verdünnter Lösung austreten; 3. die Aufstellung, dass dieser verdünnte Harn in den Canälchen durch Wasserabgabe concentrirter werde.

Demnach werde ich zunächst die Wasserabsonderung, dann die Absonderung der festen Harnbestandtheile, zuletzt die Zusammensetzung des fertigen Harnes besprechen. Vorher ist aber eine kurze Erörterung der Beobachtungsmethoden nothwendig.

2. *Beobachtungsmethoden.*

A) Gewinnung des Harnes.

Um den abgesonderten Harn zu gewinnen, genügt bei Kaninchen das Ausdrücken der Harnblase, welches man bei einiger Uebung ohne innere Verletzungen leicht ausführen lernt. Neuerdings hat KÖHLER[1] statt dessen eine künstliche Ectopie der Blase benutzt. Die Bauchwandungen werden in der Mittellinie vom Schambeine an in der Länge von ungefähr 3 Cm. gespalten, die Blase hervorgezogen, entleert und an ihrer Vorderwand ebenfalls der Länge nach aufgeschnitten, sodann die Wundränder der Blase und der Bauchwand durch Sutur vereinigt. In Folge pressender Bewegungen, welche das Thier vornimmt, stülpt die Blase sich bald heraus, so dass man die Harnleitermündungen unmittelbar vor sich hat und den Harn direct aus ihnen auffangen kann. So operirte Thiere bleiben zu Beobachtungen nur einige Tage brauchbar; später leiden sie unter der dauernden Durchnässung, hören auf zu fressen und gehen zu Grunde. Immerhin hat diese Beobachtungsweise vor dem Auspressen der Blase den Vorzug, dass sie Schwankungen der Harnabsonderung innerhalb kürzerer Zeiträume zu verfolgen gestattet.

Bei Hunden ist, wo es sich um derartige Beobachtungen handelt, die Anlegung von Harnleiterfisteln unerlässlich. Ich ziehe zu dem Zwecke die Blase durch einen kleinen über der Schambeinsymphyse angelegten Längsschnitt hervor, unterbinde die Harnleiter dicht vor ihrer Einmündung in die Blase und führe durch einen Längsschlitz in der Ureterenwand einen graden silbernen Catheter von passender Stärke, dessen vorderes Ende geöffnet ist, in den Harnleiter ein, um ihn bis gegen das Nierenbecken vorzuschieben. Der Harn fliesst unmittelbar aus dem Becken in die Röhre und seine Entleerung wird unabhängig von den peristaltischen Contractionen des Harnleiters. Die Anwendung dieser Methode setzt Immobilisirung der Thiere durch Narcose voraus, da bei heftigeren Bewegungen die Harnleiter leicht durch die eingeführten Röhren verletzt werden können. — MAX HERRMANN[2] führt zur Aufsuchung der Harnleiter jederseits durch die Seitentheile der Bauchwand gegenüber der Symphysis sacro-iliaca zwei Längsschnitte, gross genug, um zwei Finger hin-

1 ALFRED KÖHLER, Recherches sur quelques diurétiques. Diss. Genf 1878.
2 M. HERRMANN, Wiener Sitzgsber. XXXVI. S. 350. 1859.

durchzulassen. Mittelst derselben wird der Harnleiter an seiner Kreuzungsstelle mit der Art. iliaca durch Tasten aufgesucht, hervorgezogen und in denselben eine T-förmige Canüle eingebunden, deren horizontaler Schenkel an dem Blasenende geschlossen, an dem Nierende offen ist und dazu dient, den Harnleiter ohne Knickungen in seiner natürlichen Lage zu erhalten, während der verticale Schenkel, in die Bauchwunde eingenäht, den Harn frei ablaufen lässt.

B) Aufsuchung der Nierengefässe und Nierennerven.

Der Hund wird nach M. HERRMANN[1], behufs Erreichung der Nierengefässe, im narcotisirten Zustande auf eine erhöhte Unterlage gebracht, um die Baucheingeweide nach oben zu drängen. Der Hautschnitt beginnt an der letzten falschen Rippe und erstreckt sich, entsprechend dem äussern Rande des M. sacrolumbalis, etwa $1\frac{1}{2}$ Zoll nach unten. Das obere Blatt der Scheide dieses Muskels wird gespalten, der Finger im Scheidenraume unter dem Muskel bis zu den Querfortsätzen geführt und hier das untere Scheidenblatt ebenfalls gespalten. Man gelangt hier zu der nach dem Nierenhilus ziehenden Fettmasse und findet innerhalb derselben die Nierengefässe. Behufs einer für gewisse Versuche nothwendigen Verengerung der Nierenarterien wird dieselbe in die Arme der beistehenden

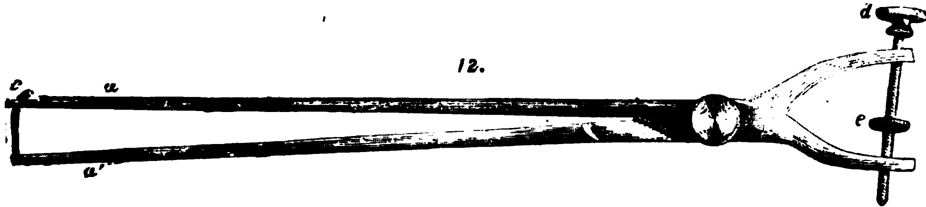


Fig. 74. Klemme zur Verengerung der Nierenarterie. (Aus CYON's Methodik.)

Klemme gelegt und dieselbe successive verengt, nachdem durch Vorversuche am lebenden Thiere wie an ausgeschnittenen Nieren derjenige Grad der Annäherung beider Zangenarme festgestellt worden, bei welchem Verlangsamung des Blutstromes eintritt.

Der Ursprung der Nierennerven aus dem Grenzstrange des Sympathicus ist beim Hunde nach der genauen Beschreibung von F. NÖLLNER[2] ziemlich veränderlich. Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass, von dem in der Gegend des Köpfchens der 13. Rippe gelegenen Ganglion oder auch schon etwas früher anfangend und bis zu den nächst gelegenen 2 bis 3 Ganglien unterwärts reichend, zuerst ein dickerer, später 3—4 kleinere Nervenstämmchen abgehen, welche sämmtlich zu einem hinter der Nebenniere gelegenen Geflechte ziehen. Der oberste dieser Nerven entspricht dem Splanchnicus major, die unteren dem Splanchnicus minor, doch deckt sich diese Eintheilung nicht mit der aus der menschlichen Anatomie gebräuchlichen. Aus jenem Netze nun treten die für die Niere

---

1 MAX HERRMANN, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XLV. S. 321. 1861.
2 NÖLLNER, Eckhard's Beitr. IV. S. 139 u. fg. Tab. 4. 1869.

bestimmten Nerven durch den Raum zwischen dem untern Ende der Nebenniere und den Nierengefässen, in Bindegewebe eingebettet. Um zu diesen Nerven zu gelangen, muss die (s. oben) für die Erreichung der Nierengefässe angelegte Wunde nach oben hin erweitert werden, nöthigenfalls nach Unterbindung der Art. und Ven. lumbalis prima. Man lässt dieselbe behufs Gewinnung des nöthigen Operationsraumes durch das beistehende, einem Scheidenspiegel ähnliche Instrument erweitern und zerreisst die von der Nebenniere herabziehenden Nerven einzeln. Das Gelingen muss nachträglich durch Necropsie verificirt werden.

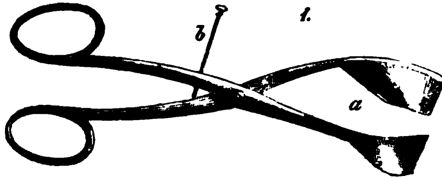


Fig. 75. Speculum zur Präparation der Nierennerven. (Aus Cyon's Methodik.)

Physiologische Erfahrungen, welche weiter unten zu besprechen sein werden, machen es fraglich, ob jene durch die Präparation unschwer erreichbaren Nerven wirklich die einzigen sind, welche zu den Functionen der Niere in Beziehung stehen, und ob nicht vielmehr in den Wandungen der Gefässe noch andere belangreiche Bahnen für die Nierennerven vorliegen.

Nach v. Wittich[1] sollen die Nierennerven bei Kaninchen, Hunden, Kälbern und dem Menschen aus zwei Theilen bestehen: erstens aus einem die Art. renalis enge umspinnenden Nervennetze, zweitens aus einem oder mehreren Stämmchen, die parallel mit den Gefässen in die Niere eindringen und sich längs der Arterien bis in die Nierenrinde verfolgen lassen.

II. Die Bedingungen der Wasserabsonderung in der Niere.

1. *Abhängigkeit der Wasserabsonderung von dem Blutstrome in den Nieren.*

A) Der Nierenblutlauf.

Die Nierenarterie besitzt im Verhältniss zu dem Umfange des Organes, welches sie versorgt, einen auffallend weiten Durchmesser. Derselbe kann bei Hunden bis auf $^1/_2$ Mm. verengt werden, ohne dass die die Niere durchströmende Blutmenge sich merklich verringerte.[2] Selbst bei 0,2 Mm. Durchmesser tritt zwar erhebliche Verlangsamung ein, aber die in die Vene gelangende Blutmenge bleibt noch immer ziemlich bedeutend. Demgemäss ist die letztere in weiten Grenzen unabhängig von der Grösse des Arterienlumens, also nur abhängig von der Höhe des Aortendruckes und den Stromwiderständen innerhalb des Organes selbst und jenseits desselben.

1 v. Wittich, Königsberger med. Jahrb. III. S. 52. 1860.
2 Max Herrmann, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-phys. Cl. XLV. S. 329 u. fg. 1861. — C. Ludwig, Wiener med. Wochenschr. 1864. No. 13—15.

Vor dem Eintritte in die MALPIGHI'schen Knäuel steht dem Blute ein Seitenweg zu dem Capillarnetze des Markes durch die direct aus den Verästlungen der Nierenarterie hervorgehenden Arteriolae rectae offen (s. oben). Je geringer die Widerstände auf dieser Collateralbahn, desto weniger Blut wird den Knäueln zuströmen; Druck und Geschwindigkeit in den letzteren kann also durch Veränderung des Lumens jener Arteriolae rectae innerhalb gewisser Grenzen regulirt werden.

Um die Stromverhältnisse in den Knäuelgefässen zu beurtheilen, ist zu berücksichtigen, dass das Vas efferens jener Wundernetze erstens durchschnittlich enger ist, als das Vas afferens (BOWMAN) und zweitens sich in das umspinnende Capillarnetz der Harncanälchen auflöst. Stromabwärts von den Knäueln liegt also eine erhebliche Summe von Widerständen, welche den Druck innerhalb jener steigern, die Geschwindigkeit herabsetzen müssen. Eine Verlangsamung des Blutstromes wird aber dort ganz namentlich durch die ausserordentliche Verbreiterung des Strombettes bedingt, welche aus der vielfachen Spaltung des zuführenden Gefässes in collaterale Bahnen hervorgeht. — Von Wichtigkeit ist ferner die Lagerung der Gefässe innerhalb des Knäuels[1]: die aus dem Vas afferens hervorgehenden Gefässe haben ihre Lage an der Peripherie, während das Vas efferens aus den centralen Knäuelgefässen entspringt. In Folge dieser räumlichen Disposition wird bei Steigerung des Druckes in dem Vas afferens und den damit zusammenhängenden peripherischen Knäuelgefässen durch die Ausdehnung der letzteren der Knäuel auseinandergezogen und der Strom in seinen centralen Gefässen, wie in ihrem Abzugscanale freier. Geht dagegen die Spannung in dem Vas efferens in die Höhe, so werden mit ihm die Centralgefässe des Knäuels erweitert, in Folge dessen die peripherischen gegen die Kapsel gedrängt und dadurch der Strom in dem Vas afferens beengt. Die Injectoren wissen lange, dass man wohl mit Leichtigkeit von arterieller, nicht aber von venöser Seite her Injectionsmasse durch die Gefässe des Glomerulus hindurchtreiben kann.

Endlich, und das ist der wesentlichste Punct bezüglich der Knäuelbildung, ist zu berücksichtigen, dass durch die Vertheilung des Blutes in viele Einzelbäche eine sehr grosse freie Oberfläche behufs der Absonderung hergestellt wird.

In den umspinnenden Capillaren der Rinde wird der Blutstrom unter verhältnissmässig geringer Spannung stehen, weil einerseits der

1 C. LUDWIG, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturw. Cl. XLVIII. 5. Nov. 1863.

grösste Theil des in dieselben einströmenden Blutes bereits die Widerstände der Gefässknäuel überwunden, also an Triebkraft sehr eingebüsst hat, andererseits in der Anordnung der Venen besondere Widerstandsursachen nicht vorliegen. Bei ihrer grossen Zahl und ihren vielfachen Anastomosen dürften die Rindencapillaren dem Blutstrome minder grosse Widerstände darbieten, als die des Markes mit ihren langgestreckten Maschen und weniger zahlreichen Anastomosen.

In der Grenzschicht liegen die aus den Vasis rectis hervorgehenden Gefässbüschel bekanntlich alternirend mit Bündeln von Harncanälchen gelagert. Der Füllungsgrad der Röhren des einen Systems wirkt demzufolge bestimmend auf die Weite der benachbarten Röhren des anderen Systems, der Art, dass starke Erweiterung der Venen die Harncanälchen verengt und umgekehrt.

Aus der eben erörterten Anordnung des Blutstromes ergeben sich folgende Schlüsse bezüglich der Einwirkung, welche Aenderungen des Blutzuflusses oder Blutabflusses zu resp. von der Niere auf die einzelnen Abschnitte des intrarenalen Gefässgebietes haben muss.

Steigerung des arteriellen Druckes wird unter allen Umständen, so lange nicht compensatorische Momente durch Gefässverengerung innerhalb der Niere eingeführt werden, die Spannung wie die Geschwindigkeit des Blutes innerhalb der Knäuel in die Höhe treiben, in um so höherem Grade, je enger die arteriellen Bahnen sind, welche das Blut mit Umgehung der Knäuel direct in die umspinnenden Capillaren führen. In den letzteren wird der Druckzuwachs geringer sein als in den Glomerulis, weil ja der Zuwachs an Triebkraft, mit welchem das Blut in die Knäuel eintritt, auf der widerstandsreichen Bahn der letzteren zum guten Theile verbraucht wird.

Umgekehrt wird Verringerung des venösen Abflusses aus der Niere bei ungeändertem Zuflusse in erster Linie auf die umspinnenden Capillaren drucksteigernd wirken, jedenfalls in höherem Maasse als auf die Knäuelgefässe. Denn auf der einen Seite werden entsprechend der Spannungszunahme die Capillaren sich ausdehnen und diese Verbreiterung der Strombahn, wie LUDWIG[1] hervorhebt, dem Abflusse des Blutes aus den Knäueln zu Gute kommen, wodurch die Stromhemmung, welche aus der intracapillaren Drucksteigerung resultirt, zum Theil compensirt wird. Andrerseits ist im Auge zu behalten, dass die umspinnenden Capillaren mit den Arterien ausser durch die längere und widerstandsreichere Knäuelbahn noch durch die kürzere und deshalb widerstandsärmere Bahn directer arterieller

1 C. LUDWIG, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturw. Cl. XLVIII. 1863. 5. Nov.

Zuflüsse verknüpft ist. Von den Capillaren aus rückwärts bis zu demjenigen Orte der Arterien, wo diese beiden collateralen Bahnen auseinander gehen, muss der Druck offenbar schneller auf der kürzeren als auf der längeren Bahn anwachsen. Der Druckzuwachs auf der letzteren wird also bei Hemmung des venösen Abflusses geringer ausfallen, als wenn sie den einzigen Verbindungsweg zwischen Capillaren und Arterien darstellte. Doch kann trotz dieser theilweisen Compensationen ein Druckzuwachs in den Knäueln niemals fehlen, der diesmal, entgegen einem von arterieller Drucksteigerung herrührenden, mit Verlangsamung des Blutstromes verknüpft sein muss. Es ist jedenfalls ein Missverständniss, wenn Runeberg[1] annimmt, dass bei einer derartigen venösen Stauung der Druck in den Knäuelgefässen bedeutend sinken könne.

Venöse Stauung hat aber noch besondere Folgen für die Grenzschicht. Indem ihre Venenbündel sich erweitern, verengen oder verschliessen sie selbst vollständig die zwischen ihnen bündelweise gelagerten Harncanälchen, wie Ludwig theils durch anatomische Untersuchung von Hundenieren mit während des Lebens unterbundenen Venen, theils durch hydraulische Versuche feststellte. Wurde durch die Arterie einer ausgeschnittenen Niere eine Flüssigkeit, in welchen das Gewebe nicht quillt, unter hinreichendem Drucke geleitet, so strömte dieselbe aus der Vene continuirlich, aus dem Harnleiter tropfenweise ab; nach Verschluss der Vene hört das Abtropfen auf.

Umgekehrt wird durch Harnstauung Hemmung des Venenblutstromes herbeigeführt. Max Herrmann setzte in die Nierenvene eines narcotisirten Hundes eine Canüle zum Auffangen des Blutes. So oft gleichzeitig der Harnleiter unter einem Druck von 35 Mm. Quecksilber mit Wasser gefüllt wurde, verlangsamte sich jedes Mal der venöse Ausfluss.[2] Harnstauung setzt also venöse Stauung durch Compression der Venenbündel des Markes, in zweiter Linie Steigerung des Druckes in den umspinnenden Capillaren und damit Stauungsödem durch vermehrte Lymphfiltration. Indem sich die Harnstauung bis zu den Kapseln fortsetzt, wird auf die Aussenfläche der Knäuel ein Gegendruck gegen den in ihrem Innern herrschenden Blutdruck ausgeübt, welcher letztere selbst in Folge der venösen Stauung eine Steigerung erfahren muss.

---

1 Runeberg, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXIII. S. 41 u. 42. 1879.

2 Max Herrmann, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturw. Cl. XLV. S. 345. 1861.

Während stärkerer Bethätigung der Nierenabsonderung sah CL. BERNARD[1] das Blut der Nierenvene, gleich dem der Speichelvenen bei Reizung der Chorda tympani, hellroth werden, also die Geschwindigkeit des Blutstromes in dem Organe so erheblich steigen, dass der Sauerstoffgehalt des Blutes während des Durchganges kaum vermindert erschien, wie auch directe Bestimmungen desselben lehrten. Bei Verfolgung der BERNARD'schen Angaben konnte aber FLEISCHHAUER[2] nicht durch Steigerung der Absonderungsgeschwindigkeit eine Steigerung der Helligkeit des Venenblutes erzielen, wenn schon er bei völligem Absonderungsstillstand das Venenblut dunkelroth sah.

B) Einfluss des Blutstromes auf die Wasserabsonderung.

Die mechanischen Merkmale, durch welche der Blutstrom in den verschiedenen Abtheilungen des Gefässsystems charakterisirt wird, liegen in dem Drucke, unter welchem, und in der Geschwindigkeit mit welcher das Blut sich bewegt. Beide Werthe hängen für den Strom in den Gefässknäueln ab: 1. von dem Drucke in der Aorta; 2. von den Widerständen auf den arteriellen Zuflussbahnen zu den Knäueln; 3. von den Widerständen auf den venösen Auflussbahnen von den Knäueln.

Eine grosse Zahl von Thatsachen, deren Kenntniss wir den bahnbrechenden Arbeiten LUDWIG's und seiner Schüler verdanken, schien sich zu vereinigen, um die Beziehungen des Blutstromes in der Niere zu der Wasserabsonderung dahin auszudrücken, dass die Geschwindigkeit derselben Function des Druckes in den Knäuelgefässen sei, unter übrigens gleichen Umständen mit diesem steigend und sinkend. Damit schien sich die Wasserabsonderung als ein durch den Blutdruck hergestellter mechanischer Filtrationsvorgang zu charakterisiren.

Wenn ich die Sicherheit dieser meines Wissens bisher allgemein getheilten Auffassung, die in ihrer einfachen Verständlichkeit als einer der klarsten Puncte der Secretionslehre gilt, dennoch anzuzweifeln wage, so spreche ich diese Zweifel nur nach langem Zögern aus. Aber ich weiss die Gründe, welche mir dieselben aufdrängen, vorläufig nicht zu beseitigen. Eine eingehendere Discussion im Laufe der nächsten Capitel wird jedenfalls dazu beitragen, entweder die Filtrationstheorie zu befestigen, wenn meine Bedenken späterhin entkräftet werden sollten, oder jene allerdings für eine grosse Reihe von Thatsachen, aber nicht für die Gesammtheit derselben ausreichende

1 CL. BERNARD, Leçons sur les propriétés physiologiques etc. des liquides de l'organisme. II. p. 146 u. fg. 1859.

2 J. FLEISCHHAUER, Eckhard's Beitr. VI. S. 105 u. fg. 1872.

Theorie durch eine andere Vorstellungsweise zu ersetzen, welche grössere Allgemeingültigkeit beanspruchen darf.

Um es schon hier auszusprechen, will es mir nämlich scheinen, als ob nicht der Druck des Blutes in den Knäuelgefässen, sondern **seine Geschwindigkeit es sei, welche die Secretionsgeschwindigkeit des Harnwassers bestimmt**, sofern von dieser die Schnelligkeit der Erneuerung des Blutes in den Knäuelcapillaren abhängt. Doch kann erst die fernere Darstellung lehren, welche Thatsachen mir jene Vorstellung nahe legen. Für den Augenblick erwächst die Aufgabe, das gesammte Beobachtungsmaterial dem Leser vorzuführen.

1. Abhängigkeit der Wasserabsonderung von dem Aortendrucke.

Unterhalb eines gewissen Werthes des Aortendruckes (40—50 Mm.) hört die Wasserabsonderung in der Niere vollständig auf; oberhalb dieses Werthes ändert sie sich gleichsinnig mit den Schwankungen des mittleren Druckes.

a. Aenderung des Aortendruckes durch verlangsamte Schlagfolge des Herzens.

Bei Reizung des peripherischen Vagusendes sinkt, sobald eine hinreichende Abnahme der Pulsfrequenz erzielt wird, der Aortendruck und mit ihm die Absonderungsgeschwindigkeit des Harnes.[1]

So erhielt Goll in Ludwig's Laboratorio bei einem Hunde

	In 30 Min. aus beiden Harnleitern	Bei einem Carotidendruck von
Vor der Durchschneidung beider Nv. vagi	9,03—15,27 Grm.	134,1
Nach der Durchschneidung	10,23 „	129,2
Während der Vagusreizung	2,36 „	105,7
Nach „ „	7,22 „	126,6

b. Aenderung des Aortendruckes durch Blutentziehung und darauf folgende Wiedereinspritzung des entzogenen Blutes.

Bei Herabsetzung des Aortendruckes durch starke Blutentziehungen nimmt die Harnmenge ab, nach Zurückführung des entzogenen Blutes geht sie mit dem Aortendrucke wieder in die Höhe.

1 F. Goll, Ztschr. f. rat. Med. N. F. IV. S. 86 u. fg. 1854. Vgl. Cl. Bernard, Leçons sur les liquides de l'organisme. II. p. 157. 1859.

Goll erhielt bei einem starken Hunde

	Harnmenge in 30 Secunden	Carotidendruck
Vor dem Aderlass . . .	8,65—11,28 Grm.	134,4
Nach Entziehung von 530 Grm. Blut	4,92 „	119,2
Nach Wiedereinspritzung von 498 Grm. Blut . .	7,66 „	124,9

In Folge des Sinkens des Blutdruckes, bedingt durch starken Flüssigkeitsverlust, versiegt während des Stad. algidum der Cholera der Harn, noch bevor irgend welche Structurveränderungen in der Niere eingetreten sind.[1]

c. Aenderung des Aortendruckes durch Schliessung einer grösseren Zahl umfangreicher Arterien.

Wird der Aortendruck durch Schliessung einer grösseren Zahl von Arterien gesteigert, so nimmt die Harnmenge zu.

Goll beobachtete bei einem Hunde

	Harnmenge in 30 Secunden	Carotidendruck
Vor der Unterbindung . .	8,76	127,5
Nach Unterbindung von 6 Arterien[2]	21,22	142,0
Nach Lösung der Ligaturen	12,54	121,6

Wenn in den ersten Stadien cirrhotischer Erkrankung der Niere eine Anzahl von Knäueln und Harncanälchen durch interstitielle Bindegewebswucherung verödet, tritt Polyurie ein.[3] Hier spielt die Verdrängung des Blutes aus den unwegsam gewordenen Knäueln in die erhaltenen eine ähnliche Rolle, wie in jenem Goll'schen Versuche die Verdrängung des Blutes aus der Bahn der unterbundenen Arterien in die Nierenarterien. Die Steigerung der Blutzufuhr zu den erhaltenen Knäueln übercompensirt für die Wasserabsonderung die Verkleinerung der secernirenden Fläche.

Von der Verdrängung von Blut aus der Körperperipherie nach den innern Organen hängt es auch wohl ab, dass die Harnsecretion bei starker Abkühlung der Körperoberfläche sich beschleunigt, während umgekehrt Erwärmung derselben Verlangsamung der Wasserabsonderung in der Niere nach sich zieht.[4]

---

1 Bartels, Ziemssen's Handbuch der spec. Pathologie. IX. (1) S. 15. 1875.
2 Beide Carotiden, Crurales und Cervicales adscendentes.
3 Bartels, Ziemssen's Handbuch der spec. Pathologie. IX. (1) S. 391. 1875.
4 Kolomann Müller, Arch. f. exper. Pathol. I. S. 429 u. fg. 1873.

d. Herabsetzung des Aortendrucks durch Rückenmarksdurchschneidung.

Dass nach Durchschneidung des Rückenmarkes in seinem Halstheile die Harnabsonderung aufhört, hat zuerst CL. BERNARD beobachtet.[1] Genauer aber ist der Einfluss dieser Operation von ECKHARD[2], später von USTIMOWITSCH[3] und GRÜTZNER[4] untersucht worden. Die Hemmung der Absonderung tritt nach dem ersteren Forscher am Entschiedensten ein, wenn die Durchtrennung im Bereiche des Halsmarkes bis zum Niveau des 7. Halswirbels geschieht; tiefer abwärts wird der Erfolg unsicherer, Durchschneidung unterhalb des 12. Brustwirbels führt mitunter sogar Vermehrung des Harnes herbei. ECKHARD hielt die Harnstockung für bedingt durch die Trennung specifischer Absonderungsnerven. USTIMOWITSCH hat auf das Schlagendste gezeigt, dass die Hypothese besonderer Absonderungsnerven unnöthig sei und die Erniedrigung des Aortendruckes zur Erklärung vollständig ausreiche. Sie wird bekanntlich um so erheblicher, je höher die Trennung geschieht. Der tiefste Werth des Aortendruckes, bei welchem noch Absonderung beobachtet wird, beträgt nach USTIMOWITSCH 40—50 Mm.; nach GRÜTZNER ist unter günstigen Bedingungen selbst noch bei 30 Mm. Secretion möglich.

2. Abhängigkeit der Wasserabsonderung von der Grösse der Stromwiderstände in den arteriellen Zuflussbahnen der Glomeruli.

Erniedrigung des Aortendruckes setzt unter übrigens gleichen Umständen Druck und Geschwindigkeit des Blutes in den Gefässknäueln herab. Beide Werthe werden aber auch bei unverändertem Aortendrucke beeinflusst durch die Widerstände, welche der Blutstrom von der Aorta bis zu den Knäueln findet. Erhöhung derselben erniedrigt den Druck wie die Geschwindigkeit und mit ihnen die Wassersecretion, Herabsetzung hat den umgekehrten Erfolg.

a. Künstliche Verengerung der Nierenarterie.

Wenn MAX HERRMANN mittelst der oben sub I, 2, b besprochenen Methode die Nierenarterie hinreichend verengte, um den Ausfluss des Blutes aus der Nierenvene zu verlangsamen, trat regelmässig erhebliche Verringerung der Harnabsonderung ein; sie stockte bei fortschreitender Verengerung ganz, noch bevor die Blutzufuhr zur Niere vollständig versiegt war. Doch kamen bei diesen Beobachtungen drei merkwürdige Ausnahmen vor, in denen selbst bei völliger Schliessung

1 CL. BERNARD, Leçons sur les liquides de l'organisme. II. p. 153. 1859.
2 C. ECKHARD, Beiträge zur Anatomie und Physiologie. V. S. 153. 1870.
3 C. USTIMOWITSCH, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1870. 12. Dec.
4 P. GRÜTZNER, Arch. f. d. ges. Physiol. XI. S. 372. 1875.

der Nierenarterie der Harnstrom unvermindert fortdauerte, Dank der Anwesenheit aussergewöhnlicher arterieller Zuflüsse durch die Nierenkapsel von solcher Weite, dass sie für die Nierenarterie eintreten konnten.

Ist die Nierenarterie auch nur kurze Zeit vollständig verschlossen gewesen, so stellt sich bei Wiedereröffnung die Absonderung nicht sofort, sondern erst nach einiger Zeit wieder her. Die Secretionspause kann bis gegen 45 Minuten dauern (M. Herrmann).

b. Durchschneidung der Gefässnerven der Niere hat Steigerung, Reizung derselben Herabsetzung der Wasserabsonderung im Gefolge.

Auch in Bezug auf diese Eingriffe rühren die ersten Beobachtungen von Cl. Bernard[1], die gründlicheren von Eckhard[2] her. Beim Hunde beginnt nach der Trennung der Nierennerven die Polyurie langsam, mitunter nach kurzer Absonderungspause, und steigt im Laufe von $^1/_2$—1 Stunde zu einem maximalen Werthe, auf welchem sie sich längere Zeit hält. Von allen zu dem Nierengeflechte tretenden Nerven soll nach Eckhard nur der oberste (Splanchnicus major, s. oben I, 2, b) den beregten Einfluss besitzen, die Durchschneidung der tieferen vom Sympathicus zum Nierengeflechte tretenden Fäden einflusslos sein. Bei der Reizung des Splanchnicus tritt völliger Secretionsstillstand ein.

Wenn Eckhard bei Kaninchen den Erfolg der Splanchnicus-Trennung sehr zweifelhaft fand, so erklärt sich diese Wahrnehmung nach einer Bemerkung von Ustimowitsch[3] aus der bekannten Thatsache, dass bei diesen Thieren die Trennung der Splanchnici den Aortendruck in viel erheblicherem Maasse herabsetzt, als bei Hunden, wodurch natürlich die Erweiterung der arteriellen Nierenschleusen für die Glomeruli unwirksam gemacht werden kann.

Frühere Beobachter haben nach Durchschneidung der Nierennerven den Harn häufig eiweisshaltig und blutfarbstoffhaltig werden sehen, so Krimer[4], nach welchem in Folge jener Operation der Harn ärmer an Harnstoff, Harnsäure, Phosphorsäure, Salzen werden, dagegen Eiweiss und Blutfarbstoff aufnehmen sollte; ähnlich Brachet[5], welcher damit nicht zufrieden war, die Nierennerven zu zerreissen, worauf er ebenfalls blutigen Harn erhielt, sondern zum Zwecke der Trennung aller in der Arterienwand verlaufenden Nervenfäden die Arterie selbst durchschnitt und in dieselbe zur Wiederherstellung des Blutlaufes ein Röhrchen einsetzte, wo-

1 Cl. Bernard, Leçons sur les liquides de l'organisme. II. p. 163. 169. 1859.
2 Eckhard, Beiträge zur Anatomie und Physiologie. IV. S. 164 u. fg. 1869.
3 C. Ustimowitsch, Ber. d. Leipziger Ges. 1870. S. 441.
4 Krimer, Physiologische Untersuchungen. S. 1—60. Leipzig 1820.
5 Brachet, Untersuchungen über d. Vorrichtungen d. Gangliennervensystems. Deutsch von Flies. S. 198 u. fg. Quedlinburg und Leipzig 1836.

rauf die Harnabsonderung ganz aufhörte. Hierher gehören auch Beobachtungen von JOH. MÜLLER[1], welcher mit PEIPERS die Nierengefässe behufs Trennung sämmtlicher Nierennerven unterband und darauf die Ligatur wieder löste. In den meisten Fällen hörte die Harnabsonderung ganz auf, nur in einem einzigen Falle dauerte sie fort und wurde blutig. — WITTICH[2] sah nach Exstirpation der eigentlichen Drüsennerven (s. oben seine anatomische Beschreibung) weder bei Kaninchen noch bei Hunden Hämaturie und bei letzteren auch nicht Albuminurie auftreten. Unzweifelhaft trat dagegen Albuminurie nach Zerreissung der die Arterie umspinnenden Gefässnerven ein.

Der Uebergang von Eiweiss und Blutfarbstoff in den Harn wird, wie es scheint, immer nur dann bemerkt, wenn bei der Nerventrennung durch Insultation der Gefässe gröbere Circulationsstörungen hervorgerufen worden sind. Wie zuerst M. HERRMANN zeigte[3], kann bei vorsichtigem Operiren die Trennung aller erreichbaren Nerven vorgenommen werden, ohne dass Eiweiss in dem Harn auftritt. Doch kommen allerdings auch in seinen Versuchen solche vor, in denen Albuminurie bald oder nach einiger Zeit sich zeigte. Da aber KNOLL[4] den Hundeharn mitunter von vornherein vor jeder Nerventrennung eiweisshaltig fand, ist auf die Beobachtungen, in denen nach der Trennung das Eiweiss fehlte, grösseres Gewicht zu legen.

c. Reizung des Rückenmarkes.

Wie die unmittelbare Reizung der Splanchnici, so hemmt auch Erregung des verlängerten Markes resp. Rückenmarkes, sei es electrisch[5], sei es durch Athmungssuspension[6], die Wasserabsonderung in der Niere vollständig: trotz des erheblichen Ansteigens des Aortendruckes verringert sich der Blutzufluss zu den Gefässknäueln der Niere wegen nachweisbarer Verengerung der Art. renalis.[7] Die Spannungserhöhung in der Aorta pflanzt sich aber mit stark harntreibender Wirkung auf die Nierengefässe fort, wenn die Nierennerven getrennt sind. Ist dies einseitig geschehen, so fliesst auf dieser Seite bei den genannten Eingriffen der Harn schneller, während er andersseitig vollständig stockt (GRÜTZNER).

Bekanntlich führt Injection von Strychnin in das Blut weit verbreitete Verengerung der Arterien mit consecutiver Steigerung des Aortendruckes herbei.[8] Man durfte deshalb unter dem Einflusse des Strychnin

---

1 JOH. MÜLLER, Handbuch der Physiologie. I. S. 384. 1844. — PEIPERS, De nervorum in secretiones actione. Diss. Berolini 1834.
2 v. WITTICH, Königsberger med. Jahrb. III. S. 52 u. fg. 1860.
3 MAX HERRMANN, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XLV. S. 319 u. fg. 1861.
4 KNOLL, Eckhard's Beiträge. VI. S. 45. Vers. 4. 1872.
5 ECKHARD, Beiträge. V. S. 157. 1870.
6 P. GRÜTZNER, Arch. f. d. ges. Physiol. XI. S. 377. 1875.
7 LUDWIG & THIRY, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-naturw. Cl. XLIX. S. 5. 1864. — GRÜTZNER a. a. O. S. 379.
8 S. MAYER, Sitzgsber. d. Wiener Acad. LXIV. 1871. 9. Nov.

ein ähnliches Verhalten der Harnabsonderung erwarten, wie bei electrischer oder dyspnoetischer Reizung des Markes: Stockung bei normaler Innervation der Niere, Steigerung nach Durchschneidung ihrer Nerven. Allein überraschender Weise versiegt auch in dem letzteren Falle der Harn vollständig, so lange der Aortendruck hochgradig gesteigert ist (Grützner). Das Strychnin muss mithin die Nierengefässe unmittelbar ohne Beihülfe der Centra zur Verengerung veranlassen. Aehnlich verhält sich während der Periode der arteriellen Drucksteigerung die Digitalis: ihre in der ärztlichen Praxis gerühmte harntreibende Wirkung tritt erst um die Zeit zu Tage, wo nach anfänglicher Steigerung der Aortendruck wieder zu sinken beginnt, wo die Arterien sich also wieder erweitern.[1]

3. Abhängigkeit der Wasserabsonderung von den Stromwiderständen innerhalb der venösen Abflussbahnen der Niere.

Aenderungen des Aortendruckes, wie der Widerstände innerhalb der arteriellen Zuflüsse beeinflussen den Druck und die Stromgeschwindigkeit in den Knäuelgefässen in gleicher Richtung: beide steigen und sinken Hand in Hand. Wenn ihren positiven oder negativen Schwankungen der Wasserstrom der Niere gleichsinnig folgt, so bleibt es zunächst offenbar zweifelhaft, ob sich darin eine Abhängigkeit von dem Drucke des Blutes oder von seiner Geschwindigkeit andeutet. Dass man sich für den Druck als treibendes Moment entschied, ist sehr erklärlich, weil sich mit dieser Auffassung die physikalisch verständliche Annahme einer mechanischen Filtration des Harnwassers in den Nierenknäueln verknüpfte.

Allein wenn eine solche wirklich vorliegt, muss die Wasserabsonderung ausnahmslos mit dem Drucke anwachsen. Eine lange bekannte Erfahrung lehrt, dass diese Consequenz nicht zutrifft. Denn wenn der Druck in den Knäueln durch Verengerung oder Verschliessung der Nierenvenen gesteigert wird, tritt nach Uebereinstimmung aller Beobachter ohne Ausnahme sofortige Abnahme des Harnes ein[2], wobei der letztere gleichzeitig eiweisshaltig wird.

Diese Thatsache steht, soweit ich sehe, in schroffstem Widerspruche mit der Druckhypothese, welcher von dem jüngsten Vertheidiger[3] derselben auch so schwer empfunden wird, dass er sogar zu dem Schlusse sich gedrängt fühlt, der Druck in den Glomerulis sei — die verringerte Absonderung beweise es schon für sich — bei

1 Lauder Brunton & Power, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1874. S. 498. — P. Grützner, Arch. f. d. ges. Physiol. XI. S. 383. 1875.

2 Vgl. z. B. H. Meyer, Arch. f. physiol. Heilk. III. S. 116—118. 1844. — Frerichs, Die Bright'sche Nierenkrankheit. S. 276. Braunschweig 1851. — Ph. Munk, Berliner klin. Wochenschr. 1864. No. 34. S. 334. — C. Ludwig, Lehrbuch der Physiologie II. S. 275. 1856.

3 Runeberg, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXIII. S. 16. 1879.

venöser Stauung erheblich vermindert. Es versteht sich von selbst, dass davon keine Rede sein kann, so lange der arterielle Zufluss während der venösen Hemmung ungeändert bleibt, wie es ja bei Verengerung der Nierenvene der Fall ist.[1]

Zur Lösung dieses Widerspruches könnte man sich darauf berufen, dass (vgl. oben II, 1, a) nach den Untersuchungen von LUDWIG die Unterbindung der Nierenvene eine hochgradige Anschwellung der Venenbündel in der Grenzschicht zur Folge hat, durch welche die Lichtung der zwischen ihnen gelegenen Harncanälchen vollständig verschlossen wird. Man könnte demzufolge annehmen wollen, dass nicht sowohl die Secretion des Harnes, als der Abfluss aus seinem Quellengebiete gehemmt werde. Allein eine derartige colossale Ausdehnung der Venen der Grenzschicht erfordert doch eine gewisse Zeit, während der Harn sofort nach Schliessung der Vene fast vollständig und in kürzester Zeit wirklich vollständig versiegt. Wer derartige Beobachtungen gemacht, gewinnt die Ueberzeugung, dass es sich um schnelle Unterbrechung der Absonderung selbst handelt. Erwägt man nun, dass einerseits Steigerung des Aortendruckes um nur wenige Millimeter oft genug erhebliche Beschleunigung des Harnstromes herbeiführt, dass andrerseits bei Verengerung oder gar Verschliessung der Nierenvene eine zweifellos nicht unerhebliche Steigerung des Druckes innerhalb der Knäuelgefässe stattfinden muss, so scheint hier eine für die Filtrationshypothese völlig unverständliche Erscheinung vorzuliegen.

Wodurch unterscheidet sich denn aber eine durch vermehrten arteriellen Zufluss und eine durch verminderten venösen Abfluss herbeigeführte Drucksteigerung? So weit ich sehe, nur dadurch, dass erstere mit vermehrter, letztere mit verminderter Stromgeschwindigkeit verknüpft ist. Es wird mithin der Gedanke nahe gelegt, dass nicht sowohl der Druck des Blutes in den Knäuelgefässen, als seine Geschwindigkeit es sei, welche auf den Vorgang der Wasserabsonderung bestimmend wirkt.

Bevor ich diese Folgerung eingehender erörtere, sind aber noch weitere Erfahrungen zu besprechen.

d. Abhängigkeit der Ausflussgeschwindigkeit des Harnes von dem Drucke in den Harnwegen.

Unter normalen Verhältnissen steht der Harn in den Nierencanälchen wohl zweifellos unter geringem Drucke, da er frei aus der

1 Bei pathologischen Stauungen, die durch Herzfehler u. s. f. herbeigeführt werden, ist das Verhältniss natürlich ein anderes, wenn gleichzeitig der Aortendruck wesentlich herabgesetzt ist.

Papillenmündung der Harncanälchen abströmt. Man kann aber die Spannung in den Harnwegen erhöhen, wenn man in dem Harnleiter einen Gegendruck anbringt. Ein Quecksilbermanometer, welches in den Ureter gesetzt wird, steigt höchstens bis zu der Höhe von 60 Mm. an.[1] Früherhin sind niedrigere Werthe angegeben worden, denn Loebell[2] fand die maximale Spannung in einem längere Zeit unterbundenen Harnleiter nur zu 7—10 Mm. Quecksilber, Herrmann selbst in einer früheren Arbeit[3] zu 40 Mm. Meine eignen Wahrnehmungen schliessen sich der ersten Ziffer an. Ich beobachtete einen Maximaldruck von 64 Mm. bei einem gleichzeitigen Aortendrucke von 100 bis 105 Mm.; bei geringeren Werthen des Blutdruckes wurden ungleich niedrigere Werthe des Harndruckes erreicht.

Das Ansteigen des Manometers geschieht nicht mit gleichmässiger Geschwindigkeit, sondern anfangs schneller, später langsamer. Daraus folgt, dass der Inhalt der Harnwege anfangs schneller, später langsamer zunimmt. Liess Herrmann den Harn unter Druckwerthen, welche geringer als jener Maximaldruck waren, aus dem Harnleiter ausströmen, so ergab sich, dass die Ausflussgeschwindigkeit um so geringer war, je höher die Spannung des Uretereninhaltes (und mit ihr die des Inhaltes der Harncanälchen).

Diese Erfahrungen geben der Druckhypothese zunächst eine nicht zu unterschätzende Unterstützung. Ausgehend von der Vorstellung, dass die Wasserabsonderung in den Knäueln rein mechanische Filtration sei, muss sie, wie C. Ludwig so klar dargelegt, abhängig sein von dem Unterschiede des Blutdruckes (H) und der Spannung der Flüssigkeit in den Harnwegen (h), also mit dem Werthe der Differenz ($H—h$) steigen und sinken, — mit dem erfahrungsmässigen Zusatze, dass, wenn der absolute Werth von H auf 40 bis 50 Mm. Hg gesunken oder der Werth von h auf 60 Mm. gestiegen ist, die Wasserabsonderung aufhört. Das Alles scheint einfach und verständlich.

Aber bei genauerem Eingehen sind diese Deutungen der Thatsachen doch keineswegs strenge erwiesen.

Sicher und unzweifelhaft darf man allerdings annehmen, dass, wenn wirklich in den Knäueln ein mechanischer Filtrationsvorgang vorliegt, die Menge des in der Zeiteinheit gelieferten Filtrates abhängen muss von dem Unterschiede des Blutdruckes (H) und des Gegendruckes (h).

1 Max Herrmann, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XLV. S. 345. 1861.
2 C. F. Loebell, De conditionibus, quibus secretiones in glandulis perficiuntur. Marburgi 1849.
3 Max Herrmann, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XXXVI. S. 349. 1859.

Nicht sicher aber ist der Rückschluss, dass, wenn die Ausflussgeschwindigkeit des Harnes mit der Differenz der empirisch gemessenen Werthe H und h steigt und sinkt, in den Knäueln die Wasserabsonderung auf mechanischer Filtration beruhen müsse; denn dieses Verhalten kann noch andere Gründe haben. Die Ausflussgeschwindigkeit des Harnes ist ja nicht seine Secretionsgeschwindigkeit. Die Filtrationshypothese nimmt an, dass schon unter gewöhnlichen Verhältnissen ein mehr oder weniger grosser Theil des Knäuelfiltrates in den Harncanälchen zur Resorption gelangt. Wer daran zweifeln wollte, wird doch zugeben, dass, wenn der Inhalt der Harncanälchen unter merkliche Spannung gesetzt wird, in den Canälchen eine Resorption von Wasser durch ihre Wandungen nach aussen stattfinden müsse, und dass sie mit der Höhe des Inhaltsdruckes wachsen werde, bis sie schliesslich bei einem gewissen Drucke (h) die Grösse der Absonderung in den Knäueln erreicht. So liegen die Verhältnisse, wie früher nachgewiesen worden, in den Speicheldrüsen, in der Leber, im Pankreas, so auch in der Niere: die Druckhöhe (h) giebt diejenige Grösse des Inhaltsdruckes an, bei welcher Absonderung und Aufsaugung im Gleichgewichte stehen. Die letztere findet ihren thatsächlichen Ausdruck in dem bei jeder Harnstauung sich entwickelnden Nierenödem, welches zum Theil allerdings reines lymphatisches Stauungsödem im Gebiete der umspinnenden Capillaren sein mag, zum anderen Theile sicher auf Rückfiltration des in den Gefässknäueln abgeschiedenen Harnwassers durch die Wandungen der Harncanälchen in die Lymphräume beruht.

Aus dem Erörterten geht hervor, dass die Ausflussgeschwindigkeit, welche der Harn bei Gegendruck in dem Ureter besitzt, kein Maass ist für seine Absonderungsgeschwindigkeit, denn jene hängt nicht blos von der letzteren, sondern auch von der Geschwindigkeit der durch den Gegendruck herbeigeführten Resorption in den Canälchen ab. Es ergiebt sich ferner, dass der Druck h, bei welchem das Harnleitermanometer zu steigen aufhört, kein Maass abgiebt für den Werth der Triebkräfte, welche das Harnwasser in die Canälchen überführen, sondern zunächst nur den Inhaltsdruck bezeichnet, bei welchem der Inhalt der Harnwege nicht mehr wächst, weil in jedem Augenblicke in dieselben ebenso viel Flüssigkeit eintritt, als aus ihnen austritt, wobei über die absoluten Mengen der ein- und austretenden Flüssigkeitsmengen gar Nichts auszusagen ist. Dass bei jenem Druckwerthe die Wasserabsonderung wirklich aufgehört habe, ist eine unerwiesene und nach allen Erfahrungen an anderen Drüsen nicht wahrscheinliche Voraussetzung.

Wenn diese Betrachtung richtig ist, — und ich sehe in derselben keinen Punct, der angezweifelt werden könnte, — so ist der Schluss unvermeidlich, dass, wenn auch thatsächlich mit der Grösse der Differenz (*H*—*h*) die Ausflussgeschwindigkeit des Harnes steigt und sinkt und wenn auch bei dem Werthe $h = 60$ Mm. *Hg* das Steigen des Harnmanometers aufhört, daraus weder mit Nothwendigkeit folgt, dass der Process, welcher das Wasser in die Harnwege überführt, eine mechanische Filtration sei, noch dass die Triebkraft, welche diese Ueberführung bewirkt, in dem Druckwerthe von 60 Mm. *Hg* ihr Maass findet.

e. Vergleich der Gallen- und Harnabsonderung.

Auf die in den vorigen Abschnitten ausgesprochenen Bedenken gegen die Erweise für die Druckhypothese bin ich nicht von ungefähr gekommen, sondern durch einen Vergleich der Gallen- und der Harnabsonderung geleitet worden.

Beide Absonderungsprocesse steigen und sinken mit dem Aortendrucke, wenn schon die Gallenabsonderung noch bei sehr niedrigen Werthen desselben fortbesteht, bei welchen die Harnabsonderung bereits aufhört.

Beide Secretionen nehmen ab bei mechanischer Verengerung der zuführenden Blutgefässe (Nierenarterie und Pfortader), und hören bei völligem Verschluss derselben auf, um nach Wiedereröffnung nur langsam sich wieder herzustellen.

Beide Absonderungen erniedrigen sich nach Durchschneidung des Rückenmarkes.

Beide Absonderungen verlangsamen sich oder stehen still bei Reizung des Rückenmarkes und der Nv. splanchnici.

Beide steigen nach Durchschneidung der Nv. splanchnici.

Beide Secrete fliessen langsamer aus, wenn in den ableitenden Wegen ein Gegendruck angebracht wird; ein Manometer, in die Ausführungsgänge der Niere resp. Leber eingesetzt, hört bei bestimmten Druckwerthen zu steigen auf.

In der Leber, wie in der Niere wächst und sinkt also die Absonderungsgeschwindigkeit des Secretwassers mit dem Anschwellen und Abschwellen des Blutstromes innerhalb des Absonderungsorganes. Zieht man nur die bisher aufgeführten Thatsachen in Betracht, so führt die physikalische Logik fast mit Nothwendigkeit zu dem Schlusse, dass der Blutdruck die Wasserfiltration als mechanischen Vorgang herbeiführe. Diese Deutung knüpft an geläufige physikalische Vor-

gänge an; die Blutgeschwindigkeit in Betracht zu ziehen, liegt zunächst kein Grund vor.

Aber es entsteht schon eine gewisse Verlegenheit, wenn man das Verhalten der Blutcapillaren gegenüber einer arteriellen Drucksteigerung an anderen Orten des Körpers in Betracht zieht. PASCHUTIN[1] hat unter LUDWIG's Leitung gezeigt, dass in den Capillaren der Vorderextremität des Hundes keine merkliche Steigerung der Flüssigkeitsfiltration (Lymphbildung) herbeigeführt werden kann, wenn man den Druck in ihnen durch Trennung des Plex. brachialis und gleichzeitige Rückenmarksreizung auch noch so hoch steigert. Dasselbe negative Ergebniss hat EMMINGHAUS[2] an der Hinterextremität des Hundes erlangt. Es sei ferner daran erinnert, dass ich an der Speicheldrüse (s. oben Abschnitt I) bei gleichzeitiger Reizung der Chorda und des Rückenmarkes nicht die geringste Vermehrung der Lymphbildung (bei atropinisirten Hunden) constatiren konnte, trotzdem dass der Druck in den Capillaren bei diesem Verfahren nahezu die Höhe des vollen, durch die Rückenmarksreizung enorm gesteigerten Carotidendruckes erreichen muss.

Es ist also mindestens keine allgemeine Eigenschaft der Capillaren, bei Steigerung des Druckes durch vermehrte arterielle Blutzufuhr grösseren Flüssigkeitsmengen durch ihre Wandung den Durchgang zu gestatten.

Sollen sich die Capillaren der Nierenknäuel anders verhalten, so müssen sie specifische Einrichtungen besitzen. Sie haben nun allerdings die besondere anatomische Eigenthümlichkeit, dass ihre Aussenfläche mit einer Epithelialschicht überkleidet ist. Allein diese kann, rein mechanisch betrachtet, offenbar die Widerstandsfähigkeit gegen den Filtrationsdruck nur steigern. Wissen wir doch aus den interessanten Beobachtungen LEBER's[3] an der Hornhaut, dass diese ihre Fähigkeit, einem Filtrationsdrucke von 200 Mm. Quecksilber Widerstand zu leisten, nur der einfachen Epithellage der DESCEMET'schen Membran verdankt, nach deren Abpinselung Flüssigkeit mit Leichtigkeit hindurch getrieben wird. Im lebenden Auge ist es allein jenes Epithel, welches das Hornhautgewebe vor dem Eindringen des Kammerwassers schützt; nach localer Entfernung der Zellen findet sofort Imbibition mit Humor aqueus statt. Es ist also aller Analogie nach nur zu erwarten, dass das Aussenepithel des Glomerulus die

1 PASCHUTIN, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1873. S. 95.
2 EMMINGHAUS, Ebenda. 1873. 26. Juli.
3 LEBER, Arch. f. Ophthalmologie. XIX. 2. S. 125.

mechanische Widerstandsfähigkeit der Capillarwand gegen den Blutdruck verstärke.

Alle diese Erfahrungen müssen es bedenklich erscheinen lassen, in der Beschleunigung der Leber- und Nierenabsonderung bei Beschleunigung des capillaren Blutstromes eine Wirkung der mit der letzteren verbundenen capillaren Drucksteigerung zu sehen.

Diese Bedenken gegen die Druckhypothese verstärken sich Angesichts der Thatsache, dass Verengerung der unteren Hohlvene oberhalb des Zwerchfelles oder oberhalb der Nierenvene die Secretionsgeschwindigkeit in der Leber, wie in der Niere herabsetzt, trotzdem dass der Blutdruck in den Capillaren des Secretionsbezirkes steigt. Diese Beobachtung ist mit der Druckhypothese unvereinbar.

Vollends wird sie für die Leber unhaltbar, wenn man erfährt, dass ein in den Duct. choledochus gesetztes Manometer ungefähr doppelt so hoch steigt, als in einem Pfortaderzweige[1]: danach kann der Druck des Blutes in den Lebercapillaren nicht das Bestimmende oder vielmehr Treibende für die Gallenabsonderung sein. Die oben mitgetheilten Thatsachen verlangen eine andere Deutung.

Die Leberzellen bewirken, wie schon früherhin besprochen, die Absonderung durch eine active, mit ihren Lebenseigenschaften verknüpfte Thätigkeit, deren Intensität innerhalb gewisser Grenzen von der Blutmenge abhängt, welche in der Zeiteinheit die Leberläppchen durchsetzt; — diese Vorstellung leistet allen Thatsachen Genüge.

Und nun die Niere? Sie hebt zwar ein Harnleitermanometer nie über die Höhe des Aortendruckes. Allein der Maximaldruck des Harnleitermanometers giebt kein Maass für die Secretionskraft, sondern höchstens eine untere Grenze, über welche dieselbe vielleicht weit hinausgeht.

Wenn nun einerseits die Gesammtheit aller Thatsachen zwar nicht den Blutdruck als treibende Kraft für das Harnwasser ansehen lässt, weil unter Umständen trotz steigenden Capillardruckes die Absonderungsgeschwindigkeit sinkt, andrerseits aber ausnahmslos die Secretionsgeschwindigkeit mit der Blutgeschwindigkeit in den Knäueln auf- und abschwankend sich erweist, so wird doch die Erwägung ernstlich nahe gerückt, ob nicht, wie in der Leber, so auch in der Niere die Geschwindigkeit als das die Wasserabsonderung beeinflussende Moment anzusehen sei. Wenn aber diese Folgerung, welche Nichts ist, als ein die unmittelbar beobachteten Thatsachen zusammenfassender Ausdruck als richtig angesehen werden sollte, so wird, so

1 Vgl. oben S. 269.

viel ich sehe, der weitere Schluss unvermeidlich, dass die Wasserabsonderung in der Niere auf einer activen Thätigkeit der Zellen der Knäuelgefässe beruht, deren Maass durch die Menge des in der Zeiteinheit sie tränkenden Blutes bestimmt wird.

Ich verkenne keinen Augenblick das Wagniss, neben die bisherige einfache und ihrer klaren Verständlichkeit halber allgemein bereitwilligst aufgenommenen Vorstellung, nach welcher die Wasserabsonderung in den Knäueln auf einfacher mechanischer Filtration beruhen solle, die nichts weniger als mechanisch verständliche Annahme zu setzen, dass es active Zellthätigkeit sei, welche das Wasser aus dem Blute herausbefördere. Diese Annahme ist, so wird man mir entgegnen, nicht eine Erklärung, sondern eine Verlegung der Schwierigkeit des Verständnisses an einen andren Ort; denn was die Thätigkeit einer Absonderungszelle sei, worauf sie beruhe, wissen wir an keiner Stelle. Allein wenn eine physikalische Deutung nur auf eine gewisse Zahl von Erscheinungen passt, andre unerklärt lässt, so wird ihre Berechtigung zweifelhaft. Es hilft Nichts, vorläufig über den Mangel hinwegzusehen; es ist förderlicher ihn offen anzuerkennen und den Punct zu bezeichnen, wo die fernere Forschung anzusetzen hat.

Für alle übrigen Drüsen ohne Ausnahme wissen wir bereits mit Sicherheit, dass die Wasserbewegung aus dem Blute in die Secretionsräume nicht auf einfacher Filtration beruht. Die Vorgänge in der lebenden Zelle treten uns überall ohne Ausnahme als das Object entgegen, dessen Erforschung zunächst die Mittel der Chemie und Physik beansprucht, weil die Zelle überall die Vermittlerin der Absonderung ist. Wenn ich zu dieser Auffassung auch für die Niere gelange, so treibt mich dazu die Unzulänglichkeit der Filtrationstheorie, die sich in dem Folgenden noch an manchen Stellen zeigen wird.

Bevor ich aber meine Auffassung weiter begründe, ist es erforderlich, auf andre, die Wasserabsonderung betreffende Thatsachen einzugehn.

3. Abhängigkeit der Wasserabsonderung von der Zusammensetzung des Blutes.

A) Der Wassergehalt des Blutes.

1. Thatsächliches.

Dass Verminderung und Vermehrung des Wassergehaltes des Blutes in hohem Maasse auf die Wasserabsonderung durch die Nieren wirkt, dafür giebt schon die alltägliche Erfahrung zahlreiche und bekannte Beweise: jede Zufuhr von Wasser lässt die Harnfluth anschwellen, jeder Wasserverlust des Blutes auf anderen Wegen (Ausscheidungen durch Haut und Darm) den Harnstrom sinken.

Doch hat der Parallelismus zwischen dem Wassergehalte des Blutes und dem Harnwasser seine Grenze. Bei völliger Abstinenz geht zwar in den allerersten Tagen die Harnabsonderung schnell herunter, sehr bald aber wird sie für längere Zeit constant, um erst kurz vor dem Tode wieder nochmals abzunehmen.

So schied z. B. eine verhungernde Katze, welche Bidder und Schmidt[1] beobachteten, pro Kilogramm in 24 Stunden aus: am ersten Hungertage 37,09 Grm., am zweiten Hungertage 22,00 Grm. Von da ab schwankten die Wassermengen bis zum 16. Hungertage zwischen 18 und 26 Grm. regellos hin und her. Aehnlich bewegte sich die Harnmenge einer verhungernden Katze bei Voit[2] vom 2.—13. Hungertage gleichmässig zwischen 35—48 Grm.

Daraus ergiebt sich, dass, wenn der Wassergehalt des Blutes unter eine gewisse Grenze sinkt, die Absonderung durch die Nieren annähernd gleichmässig und unabhängig von der Blutconcentration wird. Das Blut der Voit'schen Katze war am Ende der Hungerperiode reicher an festen Bestandtheilen als beim Beginne.

Gegen eine Vermehrung des Blutwassers ist die Niere in hohem Grade empfindlich. Bald nachdem sie eingetreten, beginnt vermehrte Harnabsonderung, durch welche der Ueberschuss fortgeschafft wird. Nach reichlichem Wassertrinken erreicht die Harnfluth in 2—3 Stunden ihr Maximum, in 5—6 Stunden ihr Ende[3], wobei nach Falk die ganze überschüssige Wassermenge durch die Nieren, nach Ferber ein Theil derselben durch Hautausdünstung entfernt wird.

Das Bemühen, bestimmte zahlenmässige Beziehungen zwischen der Steigerung des Blut- und Harnwassers zu finden, hat nicht zu wesentlichen Ergebnissen geführt. Injicirt man unmittelbar in das Blut grössere Mengen Wassers, so wird der Harn in Folge massenhafter Lösung von Blutkörperchen eiweiss- und hämoglobinhaltig.[4] Die Störung der normalen Absonderung lässt sich vermeiden, wenn man das Wasser successive in kleinen Portionen[5] oder statt desselben einprocentige Kochsalzlösung[6] einspritzt. Auffallend genug, geht nach derartigen directen Einführungen in das Blut die Harnabsonderung

---

1 Bidder & Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. S. 313. Mitau und Leipzig 1852. Es wurde der Wassergehalt des Harnes und der Fäces zusammen bestimmt; doch war der letztere verschwindend gering.

2 Voit, Ztschr. f. Biologie. II. S. 365. 1866.

3 C. Ph. Falck, Virchow's Arch. d. Heilk. XI. S. 139. 1852. — Ferber, Ebenda. S. 244. 1860.

4 Kjerulf, Ztschr. f. rat. Med. N. F. III. S. 279. 1853. — Max Herrmann, Arch. f. pathol. Anat. XVII. S. 456. 1859.

5 Westphal, Arch. f. pathol. Anat. XVIII. S. 516. 1860.

6 Bock & Hoffmann, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1871. S. 556. — Külz, Eckhard's Beiträge. VI. S. 119. 1872.

nicht unter allen Umständen der Vermehrung des Blutwassers parallel. Die Steigerung derselben kann nach wenigen Minuten (Beispiele bei KÜLZ) oder erst nach Stunden (WESTPHAL) beginnen und vielfach auf- und abschwanken, bevor sie zur Norm zurückkehrt, auch wenn die Nervi splanchnici durchschnitten sind (Beispiele bei KÜLZ). Daraus folgt, dass die Absonderung nicht blos durch die mechanischen Bedingungen der Blutströmung und die chemische Zusammensetzung des Blutes bestimmt wird, sondern noch von anderen, in wechselnden Zuständen der Niere liegenden Momenten beeinflusst wird.

Die erstaunliche Leistungsfähigkeit der Niere beim Fortschaffen von Wasser beweisen Zahlenergebnisse von BOCK und HOFFMANN, wie von KÜLZ. Erstere liessen z. B. einem Kaninchen im Laufe von 9 Stunden allmählich 3200 Ccm. einprocentiger Kochsalzlösung in das Blut fliessen; die Nieren secernirten in dieser Zeit nicht weniger als 2304 Ccm., d. h. 256 Ccm. pro Stunde! Der Harn behält bis zuletzt seine normale qualitative Zusammensetzung, wie KÜLZ ausdrücklich nachwies.

2. Theoretisches.

Die Deutung der Thatsache, dass bei Wasserzufuhr zum Blute die Wasserabsonderung in der Niere steigt, stösst für die Filtrationstheorie auf nicht geringe Schwierigkeiten. Es liegt vom Standpuncte derselben aus am Nächsten, die Vermehrung des Gefässinhaltes anzuklagen, sofern damit in erster Linie Drucksteigerung, in Folge der letzteren Steigerung der Filtrationsgeschwindigkeit verknüpft sei.

Allein wir wissen aus einer grossen Zahl neuerer Untersuchungen, dass Vergrösserung des Flüssigkeitsvolumens innerhalb des Gefässsystems lange nicht in dem früherhin vermutheten Maasse Drucksteigerung herbeiführt[1]: regulatorische Vorrichtungen innerhalb des Gefässsystems passen dasselbe erheblich gesteigerten Flüssigkeitsmengen der Art an, dass der mittlere Arteriendruck so gut wie unverändert bleibt.

Ein weiterer Beweis dafür, dass nicht die Aenderung des Flüssigkeitsvolumens an sich zur Erklärung herbeigezogen werden darf, liegt in der Beobachtung PONFICK's[2], dass man Hunden sehr bedeutende Mengen von Serum oder Hundeblut ohne merkliches Ansteigen der Harnabsonderung injiciren darf. „Es fehlt der Harnsecretion, so recht im Gegensatze zu allen landläufigen Voraussetzungen, jede Analogie mit den Erscheinungen, wie sie nach Aufnahme von Wasser in die

---

1 Vgl. u. a. WORM MÜLLER, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1873. 12. Dec. — COHNHEIM & LICHTHEIM, Arch. f. pathol. Anat. LXIX. S. 114. 1877. — KÜLZ, Eckhard's Beiträge. VI. S. 166. 1872.

2 PONFICK, Arch. f. pathol. Anat. LXII. S. 277 u. fg. 1875.

Blutbahn von Seiten des Verdauungstractus constant zum Ausdrucke gelangen. Trotz reichlicher und plötzlicher Zufuhr nimmt im Laufe der nächsten 24 Stunden die Menge des Urins gar nicht oder doch nur ganz unerheblich zu."

Uebereinstimmend hat neuerdings J. PAWLOW[1] gezeigt, dass, wenn vom Magen aus sehr grosse Flüssigkeitsmengen resorbirt sind, wobei die Harnabsonderung sich erheblich verstärkt, der Blutdruck keineswegs steigt, sondern sogar eher sinkt.

Es ist also nicht die Vermehrung des Blutvolumens mit ihren mechanischen Folgen, welche bei Wasserzufuhr zum Blute die Steigerung der Nierenabsonderung herbeiführt.

Zur Deutung derselben hat man ferner auf physikalische Erfahrungen zurückgegriffen, nach welchen bei Filtration von Flüssigkeiten durch thierische Membranen die Filtrationsmenge bei gleichem Drucke wächst, wenn die Concentration sinkt.

So sah WEICKART[2] durch Kalbsblase in derselben Zeit, in welcher 100 Vol. Wasser filtrirten, bei gleichem Drucke (8—9″ Quecksilber) und gleicher Temperatur hindurchgehen

Von einer Lösung von	Bei einem Gehalte von 2%	von 4%
Kohlens. Kali	99,69	75,16
Kohlens. Natron . . .	88,42	76,31
Chlorkalium	72,72	56,36
Schwefels. Natron . .	68,33	44,44
Harnstoff	93,50	89,61
Zucker	90,37	68,04

u. s. f.

Allein dieses durch Versuche mit todten thierischen Membranen ermittelte Gesetz hat mindestens keine Allgemeingültigkeit für die Capillarmembranen des thierischen Organismus. Denn nach den schönen Versuchen von COHNHEIM und LICHTHEIM[3] beobachtet man bei Thieren, deren Blut durch massenhafte Einführung einprocentiger Kochsalzlösung in solchem Grade verdünnt wird, dass sein Gehalt an festen Theilen bis gegen 11% heruntersinkt, nur an gewissen Orten vermehrten Wasseraustritt durch die Capillarwände, an anderen dagegen keine Spur gesteigerter Flüssigkeitsausscheidung. Während z. B. in dem Bindegewebe der Darm- und Magenschleim-

1 J. PAWLOW, Arch. f. d. ges. Physiol. XX. S. 215. 222. 1879.
2 WEICKART, Arch. d. Heilk. 1860. S. 69. Vgl. auch W. SCHMIDT, Ann. d. Physik. XCIX. 1856.
3 COHNHEIM & LICHTHEIM, Arch. f. pathol. Anat. LXIX. S. 114. 1877.

haut, der Mesenterialdrüsen, des Pankreas, der Speicheldrüsen hochgradige Oedeme auftraten, während gleichzeitig starker Ascites sich einstellte, fand sich niemals eine Spur von Oedem in der Haut und in dem Bindegewebe der Muskeln, niemals gesteigerte Lymphbildung an den Extremitäten, niemals eine Spur von Flüssigkeit in dem Herzbeutel und den Pleuralhöhlen.

Die Capillarmembranen verhalten sich also anders als todte thierische Häute: sie gestatten oder verwehren dem Wasser den Durchtritt nach Maassgabe von Bedingungen, welche bisher kein künstlicher Filtrationsversuch dargestellt oder nachgeahmt hat.

Diese Bedingungen sind aber mit dem lebenden Zustande der Zellen verknüpft; denn noch niemals ist es gelungen, der ausgeschnittenen, sorgfältig von ihrer Arterie aus durchbluteten Niere Harn oder auch nur ein eiweissfreies wässriges Filtrat zu entlocken: aus dem Harnleiter fliesst nur eine dem Blutserum ähnliche Flüssigkeit.[1]

Und so weisen die Erfahrungen über die Regulation, welche der Wassergehalt des Blutes durch die Thätigkeit der Nieren erfährt, auf die Wirksamkeit von Umständen hin, welche sich vorläufig einer einfachen physikalischen Definition entziehen, weil sie sich an Eigenschaften knüpfen, welche die Zellen des Gefässknäuels während des Lebens besitzen und durch welche diese vor denen anderer Gefässterritorien wesentlich charakterisirt werden.

3. Zur physiologischen Charakteristik der Glomerulusepithelien.

Aber welcher Zellen? Und welches sind ihre charakteristischen Eigenschaften?

Unfraglich kann es sich, wie schon oben ausgeführt worden, zunächst nur um diejenigen Zellen handeln, welche in zusammenhängender Lage die Knäuelcapillaren an ihrer Aussenfläche überziehen. Die Blutgefässe als besondere Beigabe begleitend, wie sie nirgends anders an Capillaren vorkommt, müssen sie offenbar in besonderer Beziehung zu den Leistungen der Knäuelgefässe stehen, — trotz ihrer scheinbar überaus einfachen Structur, die sie als platte, helle, kernhaltige, bis zu gewissem Grade Endothelien nicht unähnliche Gebilde charakterisirt.

Man hat früherhin die mechanischen Eigenschaften und Leistungen derartig einfach gestalteter epithelialer Gebilde unterschätzt und fälschlicher Weise ihre Filtrations- und Diffusionseigenthümlichkeiten nach den an todten Thieren gemachten Erfahrungen beurtheilt. Wie wenig zu-

---

1 LOEBELL, De conditionibus, quibus secretiones in glandulis perficiuntur. Marburgi 1849. — E. BIDDER, Beiträge zur Lehre von der Function der Niere. Dorpat 1862.

verlässig ein solcher Maassstab ist, zeigen die schon oben erwähnten Erfahrungen Leber's[1] über die enormen Filtrationswiderstände, welche das Epithel der Descemet'schen Membran im lebenden Zustande entwickelt, die Erfahrungen Meissner's[2] über die Undurchgängigkeit des frischen Epithels der Linsenkapsel für das so leicht diffundirende Kaliumeisencyanür u. s. f.

Für die Charakteristik des Glomerulusepithels geben nun physiologische und pathologische Thatsachen einige Hinweise.

1. Die Lage desselben ist undurchdringlich für kleine feste Partikelchen, welche die Membran der Capillarschlingen durchsetzen; die Epithelhaut besitzt also eine grössere Dichte als die Capillarhaut. Den Beweis dafür liefern interessante Beobachtungen über Argyria, bei welchem Zustande sehr feine Körnchen schwarzen Silbers den Glomerulis eine tief dunkle Färbung ertheilen. Sie liegen aussen von den Capillarschlingen in oder an der umscheidenden Epithelialmembran[3], müssen also mit dem Wasserstrome die Capillarmembran durchsetzt haben, um von der Epithelialmembran zurückgehalten zu werden.

2. Jene Epithelien sind undurchgängig — im normalen Zustande — für Serumeiweiss. Wenn man früherhin den Eiweissmangel im normalen Harne schwer erklärlich fand und nur durch die verwickeltsten Theorieen zu deuten versuchte, so fallen diese Bemühungen in eine Periode, in welcher einerseits Graham's berühmte Untersuchungen über die Verschiedenheiten des Diffusionsverhaltens colloider und krystalloider Substanzen noch nicht bekannt waren, andrerseits die Knäuelcapillaren für nackt gehalten wurden. Da man nun durch sonstige Capillarwände Eiweiss mit Leichtigkeit hindurchgehen sah — wie der Eiweissgehalt der Lymphe beweist — und besondere Einrichtungen an den Knäuelcapillaren nicht kannte, schien der Mangel des Albumins im Harne räthselhaft. Die zweifellose Anwesenheit einer continuirlichen Schicht von Aussenepithel räumt jede Schwierigkeit hinweg: sie ist eben im Normalzustande für gewisse Colloidsubstanzen undurchgängig.

3. Bei Reizungszuständen gehen die Glomerulusepithelien schnell Veränderungen ein[4]: ihr Zusammenhang lockert sich, so dass sie sich leicht von einander und von der Capillarwand lösen lassen, sie

1 Leber, Arch. f. Ophthalmologie. XIX. 2. S. 125.
2 Meissner, Jahresber. üb. Physiol. f. 1868; Ztschr. f. rat. Med. (3) XXXV. S. 269. 1869.
3 Riemer, Arch. d. Heilk. XVII. S. 344 u. fg. 1876. Vgl. auch Frommann, Arch. f. pathol. Anat. XVII. S. 141. 1859.
4 Vgl. u. a. Langhans, Arch. f. pathol. Anat. LXXVI. S. 89. 1879.

schwellen namentlich in der Kerngegend an, vermehren sich durch Abschnürung u. s. f.

4. Ihre Eigenschaften ändern sich mit Unterbrechungen des Blutstromes.

Wie nach meinen Beobachtungen die Epithelien der Speicheldrüsen, wie nach Röhrig's Wahrnehmungen die secernirenden Zellen der Leber bei Verschluss der zuführenden Blutgefässe wegen Sauerstoffmangels ihre Erregbarkeit einbüssen und bei Wiedereröffnung der Blutbahnen erst allmählich zu secerniren wieder beginnen, so auch die Glomerulusepithelien. Denn Overbeck[1] stellte fest, dass, wenn die Aorta oberhalb der Nierenarterien oder die letzteren selbst verschlossen gewesen sind, selbst nur 1 ½ Minute lang, bei der Wiedereröffnung die Harnsecretion längere Zeit, bis zu drei Viertelstunden, ganz ausbleibt. Handelte es sich bei der Harnbildung um einfache physikalische Filtration, so müsste ja mit Wiederherstellung des Filtrationsdruckes auch der Filtrationsvorgang sofort wieder beginnen, da eine selbst viel länger dauernde Schliessung der Nierenarterien die Circulationsverhältnisse beim Wiedereintritte des Blutes nicht alterirt.[2]

Wie die Speichel- und die Leberzellen, sind die Glomerulusepithelien während der Anämie erstickt, d. h. durch Sauerstoffmangel functionsunfähig geworden. Die Veränderungen, welche sie durch diese Athmungsstörung erleiden, äussern sich weiterhin auch darin, dass sie eine Zeit lang Eiweiss durchtreten lassen, bis sich die Störung allmählich wieder ausgeglichen hat.

5. Ihre für die Function der Niere wesentlichste Eigenschaft besteht in der Fähigkeit, der Capillarwand und in zweiter Linie dem durchströmenden Blute Wasser zu entziehen und dasselbe an ihrer freien, dem Kapselraume zugewandten Seite wieder abzugeben. Diese Thätigkeit wechselt in hohem Grade mit der Concentration des Blutes, welches die Gefässknäuel durchströmt. Wenn bei langsamer Bewegung der Wassergehalt der Wandschicht des Blutes durch Flüssigkeitsabgabe sinkt, secerniren die Zellen weniger, als wenn bei schneller Strömung die an Wasser verarmten Blutschichten fort und fort durch neue ersetzt werden. Steigt der Wassergehalt des Blutes durch Zufuhr, so arbeiten die Zellen ergiebiger, sinkt er durch Wasserentziehung oder durch anderweitig localisirte Ausscheidungen, so befördern sie geringere Wassermengen nach aussen. Schon gegen geringe Concen-

1 Overbeck, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XLVII. (2) S. 199 u. fg. 1863.
2 Litten, Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarct. S. 26. 30. Berlin 1879.

trationsunterschiede sind die Epithelien in hohem Maasse empfindlich. — So lässt sich der Einfluss vermehrter Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Knäuelgefässen und vermehrten Wassergehaltes auf die Secretionsgeschwindigkeit des Harnes unter gleichem Gesichtspuncte auffassen: beide Momente wirken dahin, den Knäuelwandungen reichlichere Mengen von Secretionswasser zuzuführen, die Wasserbereicherung des Blutes unmittelbar, sein schnelleres Strömen mittelbar, indem wasserärmere Schichten durch wasserreichere fort und fort ersetzt werden.

Die Eigenschaft, schon durch geringe Aenderungen ihres Wassergehaltes in ihrer Thätigkeit bestimmt zu werden, theilen jene Epithelialgebilde mit vielen andern Zellen. Bekannt ist der Einfluss, welchen mässige Schwankungen des Wassergehaltes auf die Bewegungen der amöboiden Zellen, auf das Schlagen der Flimmerzellen ausüben, weil beide Zellenarten den Concentrationsänderungen ihrer flüssigen Umgebung durch Wasserabgabe resp. Aufnahme auf das Genaueste in ihrer Thätigkeit folgen. Und ist nicht das Gefühl des Durstes ein Ausdruck feiner Reaction der sensiblen Nerven auf Wasserverarmung des Blutes? — Unter den Drüsenzellen giebt es wohl keine weiteren, die in solchem Maasse unter dem Einflusse der Blutconcentration ständen, wie die Knäuelepithelien der Niere. Denn bei reichlichen Injectionen einprocentiger Kochsalzlösung, welche einen mächtigen Harnstrom hervorrufen, fliesst die Galle nur wenig, der Speichel kaum ergiebiger, während Magen- und Darmdrüsen lebhaftere Thätigkeit entfalten, die aber doch hinter der Nierenleistung weit zurücksteht.

B) Der Gehalt des Blutes an „harnfähigen" Substanzen.

Es ist eine alte Erfahrung, dass Bereicherung des Blutes an gewissen normalen Harnbestandtheilen, z. B. an Harnstoff[1], harnsauren Verbindungen, anorganischen Salzen u. s. f., die Harnabsonderung beschleunigt. Eine nähere Beleuchtung hat diese Beobachtung erst durch neuere Untersuchungen erfahren.[2]

Nach übereinstimmenden Beobachtungen von USTIMOWITSCH und von GRÜTZNER, denen ich auf Grund eigner Erfahrungen durchaus beistimmen muss, geht nach Injection einiger Gramm jener Substanzen die Wassersecretion in der Niere in die Höhe, und zwar auch dann, wenn nach voraufgehender Halsmarksdurchschneidung der Aortendruck so weit gesunken ist, dass vor der Einspritzung die Absonderung völlig stockte. Gleichzeitig steigt der Blutdruck. Beide Vor-

1 SÉGALAS, Meckel's Arch. VIII. S. 231. 1823.

2 C. USTIMOWITSCH, Leipziger Berichte vom 12. Dec. 1870. S. 442. — R. HEIDENHAIN, Arch. f. d. ges. Physiol. IX. S. 23 u. fg. 1874. — P. GRÜTZNER, Ebenda. XI. S. 370. 1875. — M. NUSSBAUM, Ebenda. XVI. S. 139. 1878; XVII. S. 580. 1879.

gänge nehmen einen annähernd gleichen zeitlichen Verlauf; mit dem Wiederabsinken des Druckes geht ein Wiederabsinken der Harnfluth Hand in Hand.

Der nahe liegende Schluss, dass die vermehrte Wasserabsonderung unmittelbare Folge der Circulationsänderung sei, findet aber in einer genaueren Erwägung der Thatsachen keine ausreichende Rechtfertigung. Denn erstens habe ich mit vollster Betimmtheit Fälle beobachtet, in denen Vermehrung der Harnabsonderung ohne Blutdrucksteigerung eintrat, wenn ich gleichzeitig mit salpetersaurem Natron einige Gramm Chloralhydrat injicirte. Zweitens tritt oft nach Injection von Harnstoff, von Salzen u. s. f. Absonderung schon bei Druckwerthen geringer Grösse ein, welche sie ohne jene Injection niemals zu Stande kommen lassen. Drittens bedingt bei gleichen Mittelwerthen des Aortendruckes Reichthum des Blutes an jenen Substanzen sehr viel lebhaftere Absonderung, als sie bei Armuth des Blutes stattfindet.

Diese Beobachtungsresultate drückte Ustimowitsch durch einen Zusatz zu der Filtrationstheorie aus: die Wirksamkeit des Filtrationsdruckes stehe in Abhängigkeit von dem Gehalte des Blutes an harnfähigen Substanzen, der Art, dass eine gegebene Differenz der Flüssigkeitsspannungen in den Blutgefässen des Knäuels und in den Harnwegen erst bei einem bestimmten Gehalte des Blutes an Harnbestandtheilen wirksam werden, beziehungsweise um so mehr Harn liefern könne, je grösser die Anhäufung von Harnbestandtheilen im Blute sei.

Der Leser wird, wenn er sich auf den Standpunct der Druckhypothese stellt, von diesem Standpuncte aus mit mir das Unbefriedigende jener Deutung empfinden, welche eine an sich einfache und klare physikalische Vorstellung, den von dem Blutdrucke abhängigen Filtrationsvorgang, durch einen Hilfssatz erweitert, der, physikalisch schwer verständlich, in bekannten Thatsachen keine Anknüpfung findet. Denn die letzteren weisen darauf hin, dass mit der Concentrationszunahme der filtrirenden Flüssigkeit bei gleichem Filtrationsdrucke die Filtrationsmenge sinkt.

Diese Erwägungen veranlassten mich, in Anknüpfung an die später ausführlich zu besprechende Thatsache, dass gewisse feste Harnbestandtheile durch die Epithelien der gewundenen Harncanälchen ausgeschieden werden, die Vermuthung auszusprechen, es möchte die durch die „harnfähigen“ Substanzen angeregte Wasserabsonderung an anderem Orte stattfinden, als in den Gefässknäueln, nämlich in der obengenannten Abtheilung der Canälchen als Product der Thätig-

keit ihrer Epithelien zu Tage treten. Durchschlagende Versuche Nussbaum's in seinen oft citirten Aufsätzen haben jene Ansicht bestätigt. Er benutzte die früherhin erwähnte glückliche Gefässdisposition bei Fröschen (bei welchen die Knäuel ihr Blut durch die Nierenarterie, die Harncanälchen nur zum Theil durch die Vasa efferentia der Glomeruli, zum anderen Theil durch die Vena renalis advehens erhalten), um die Knäuel durch Unterbindung der Arterien von dem Kreislaufe auszuschliessen, während die umspinnenden Capillaren der Canälchen in voller Circulation bleiben. Unter gewöhnlichen Umständen hört nach diesen Vorbereitungen die Harnabsonderung auf, selbst dann, wenn die Frösche dauernd in Wasser gesetzt werden, wobei sonst lebhafte Wasserabsonderung in der Niere zu Stande kommt. Wird aber einem derartig operirten Frosche Harnstofflösung eingespritzt (ein Cubikcentimeter einer zehnprocentigen Lösung), so füllt sich die vorher entleerte Harnblase in 2—3 Stunden vollständig an.

Wenn hiernach unzweifelhaft auch die Harncanälchen in gewissen Abschnitten an der Wasserabsonderung sich betheiligen können, so wird diese Quelle doch für gewöhnlich hinter dem aus den Gefässknäueln hervorbrechenden Strome an Mächtigkeit weit zurückstehen. Dafür bürgt, dass sie ohne das Reizmittel ungewohnter Mengen von Harnbestandtheilen, welche das Blut zuführt, zu versiegen scheint, dafür spricht ferner, dass die nach Rückenmarksdurchschneidung bei tiefem Aortendrucke durch Harnstoff, Salpeter u. s. f. angeregte Absonderung lange erlischt, bevor der dem Blute zugeführte Ueberschuss jener Substanzen in den Harn übergeführt ist.

Weitere Erwägung und Untersuchung verdient die Frage, ob die reichlichere Anwesenheit „harnfähiger“ Substanzen im Blute nur die Epithelien der Tubuli contorti zur Wasserabsonderung veranlasse, oder ob nicht etwa auch die Knäuelepithelien durch die diuretisch wirksamen Substanzen zu erhöhter Thätigkeit angeregt werden.

VIERTES CAPITEL.

Die Absonderung der festen Harnbestandtheile.

I. Bedenken gegen die Theorie Ludwig's.

LUDWIG's Theorie der Harnabsonderung verlegt (s. Drittes Capitel, I, 1) nicht blos die Absonderung des Wassers in die Glomeruli, sondern lässt mit dem Wasser auch die gesammten festen Harnbestandtheile bereits in der Kapsel in sehr verdünnter Lösung auftreten, welche bei ihrer langsamen Bewegung durch die Harncanälchen Wasser an die umspülenden Flüssigkeiten (Lymphe) abgeben und dadurch allmählich die Concentration des aus der Papille hervortrenden Secretes erlangen soll. Verfolgt man diese Auffassung zunächst in ihre Consequenzen, so ergeben sich von vornherein einige schwer wiegende Bedenken gegen dieselbe.

1. Ein erwachsener Mensch scheidet bei gewöhnlicher gemischter Diät in 24 Stunden ungefähr 35 Grm. Harnstoff aus.

Das Blut enthält, wenn ich auf die höchsten Werthe, die in genauen Blutanalysen von GSCHEIDLEN[1] enthalten sind, eingehen will, nur 0,025 % an Harnstoff.

Von dem Procentgehalte des Filtrates an Harnstoff haben wir, von der Vorstellung ausgehend, dass es sich um eine physikalische Filtration handle, kaum Grund anzunehmen, dass er sich wesentlich anders verhalte. Freilich liegen einige Angaben vor, dass bei Filtration von salzhaltigen Gummi- oder Eiweisslösungen der Salzgehalt des Filtrates ein wenig grösser gewesen sei, als der der ursprünglichen Flüssigkeit.

HOPPE-SEYLER[2] findet bei Filtration von Blutserum durch die Wandung des Harnleiters den Salzgehalt von Serum und Filtrat ziemlich gleich. Ein Serum von 6,27 p. M. Aschengehalt gab zwei Transsudatportionen von 7,05 p. M. und 6,33 p. M. Gehalt. Der Aschengehalt beider Portionen unterscheidet sich mehr, als der Aschengehalt des Serums und der zweiten Portion, so dass HOPPE-SEYLER mit Recht auf diese Differenzen kein Gewicht legt. Dagegen fand W. SCHMIDT[3] bei Filtration von Gummi und Kochsalz resp. Gummi und Harnstoff das Filtrat an Kochsalz resp. Harnstoff reicher, als die Mutterflüssigkeit. Da aber die Unterschiede beider

---

1 GSCHEIDLEN, Studien über den Ursprung des Harnstoffes. Leipzig 1871.
2 F. HOPPE, Arch. f. pathol. Anat. IX. S. 262. 1856.
3 W. SCHMIDT, Ann. d. Physik. CXIV. S. 364 u. 381. 1861.

Flüssigkeiten sich für Kochsalz in den Grenzen von 0,02—0,07 % bewegen, welche durch Titriren mit Silber, und für Harnstoff in den Grenzen von 0,006—0,08 %, welche durch Titriren nach LIEBIG's Methode bestimmt wurden, dürfte es doch bedenklich sein, auf diese Brücke zu treten. — Endlich fand RUNEBERG[1] bei Filtration von Eiweisslösungen den Aschengehalt des Filtrates höher, als den Gehalt der Mutterflüssigkeit, und zwar um 0,04 % bei einem ursprünglichen Gehalte von 0,46 % und um 0,15 % bei einem ursprünglichen Gehalte von 1,56 % (d. i. um 10 % des ursprünglichen Gehaltes).

Mit Rücksicht auf die letzteren Angaben wollen wir eine Steigerung des Gehaltes des Knäuelfiltrates zulassen, und zwar zu Gunsten der Filtrationshypothese um volle hundert Procent des ursprünglichen Gehaltes, so dass also das Filtrat 0,05 % an Harnstoff enthalten mag, eine gewiss reichliche Concession.

Bei dieser Annahme müssen in 24 Stunden durch die Knäuel der beiden Nieren nicht weniger als 70000 Ccm. Flüssigkeit filtriren, um die tägliche Harnstoffmenge aus dem Blute herauszuschaffen, und von diesem ungeheuren Wasserstrome müssten, da die tägliche Harnmenge hoch veranschlagt sich auf 2000 Ccm. beziffert, 68000 Ccm. in den Harncanälchen wieder zur Resorption gelangen!

2. Diese Schlussfolgerung, an sich schon bedenklich, wird es in noch höherem Maasse durch die folgende Ueberlegung. Die gesammte Blutmenge eines Menschen von 75 Kgrm. beträgt in runder Zahl 6 Kgrm. In der Minute vollenden sich etwa drei Kreisläufe des Blutes; es werden also in 24 Stunden 4320 ($3 \times 60 \times 24$) Kreisläufe vollendet oder $6 \times 4320 = 25920$ Kgrm. Blut innerhalb einer Tagesperiode durch den Gesammtkörper getrieben.

Das Gewicht der Nieren beträgt $\frac{1}{200}$ des gesammten Körpergewichtes. Bei der Annahme gleichmässiger Vertheilung des Blutstromes durch den Körper würden mithin in 24 Stunden durch die Nieren $\frac{25920}{200} = 130$ Kgrm. Blut fliessen. Das Blut soll aber nach der obigen Berechnung in den Glomerulis 70 Kgrm. Flüssigkeit abgeben, d. h. dasselbe müsste mehr als die Hälfte seines Gewichtes an Wasser in den Knäueln verlieren. Ihre Paradoxie verlieren diese Zahlen dadurch nicht, dass der grösste Theil des Wassers auf Umwegen in das Blut zurückkehrt, ebenso wenig, wenn man für die Nieren nicht blos eine ihrem Gewichte proportionale, sondern eine viel stärkere Durchblutung annimmt. So lange man sich bei dieser

1 RUNEBERG, Arch. f. Heilk. 1877. S. 55.

Annahme innerhalb möglicher Grenzen hält, werden immer noch schwer glaubliche Zahlen für das Verhältniss des Blutfiltrates der Knäuel zu der sie durchsetzenden Blutmenge herauskommen.

Will man unter Festhaltung der Ludwig'schen Hypothese den obigen unliebsamen Consequenzen entgehen, so bleibt Nichts übrig als die Annahme, dass der Procentgehalt des Knäuelfiltrates an Harnstoff ein ausserordentlich viel höherer sei, als der des Blutes.

In der That hat Max Herrmann[1] sich aus ganz anderen Gründen, auf die ich später zurückkomme, zu der Annahme gedrängt gesehen, dass unter Umständen die ursprünglich abgesonderte Harnstofflösung eine „sehr concentrirte" sei. Damit wäre aber offenbar gesagt, dass es sich nicht mehr um einen mechanischen Filtrationsvorgang handelt. Man müsste den Membranen, sei es der Knäuelcapillaren, sei es der Epitheldecke, die Fähigkeit zuschreiben, entweder bei der Filtration das Wasser viel stärker zurückzuhalten, als den in ihm gelösten Harnstoff, oder den Harnstoff aus dem Blute viel schneller herauszuschaffen als das Wasser, — eine nach dem Tode sofort erlöschende, also von dem lebenden Zustande der Zellen abhängige Fähigkeit. Man käme also mit anderen Worten auf eine active secretorische Thätigkeit der Zellen hinaus. Dafür, dass eine solche den Epithelien gewisser Abtheilungen der Harncanälchen bezüglich der festen Harnbestandtheile zukommt, werden später Beweise geliefert werden.

3. In nothwendiger Consequenz der behandelten Hypothese muss die Dichte des Harnes ihre Grenze an der Dichte des Blutes oder vielmehr der die Harncanälchen umspülenden Lymphe finden, da ja das Knäuelfiltrat innerhalb der Harncanälchen nach den Diffusionsgesetzen als wasserreichere Lösung Wasser an die Lymphe behufs seiner Concentrirung abgeben soll. Es liegen aber Beobachtungen vor, nach welchen die Dichte des Harnes weit über die der Blutflüssigkeit hinausgehen[2], also natürlich noch vielmehr die der Lymphe übertreffen kann. Auf diesen physikalischen Widerspruch gegen Ludwig's Theorie ist übrigens bereits vor Jahren aufmerksam gemacht und gezeigt worden, dass bei Diffusion von Hundeharn gegen Hundeblutserum der Wasserstrom zu dem Harne, nicht zu dem Serum gerichtet ist.[3]

---

1 Max Herrmann, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XLV. S. 349. 1861.

2 Bartels, Deutsch. Arch. f. klin. Med. IX. (1) S. 340. 1875. Bartels fand z. B. bei einem Patienten das specifische Gewicht des Blutserums zu 1016,8, das des Harnes zu 1044.

3 F. Hoppe, Arch. f. pathol. Anat. XVI. S. 412. 1859.

II. Thatsachen zu Gunsten der Theorie Bowman's.

Während die Theorie Ludwig's von vornherein auf sehr erhebliche Bedenken stösst, hat sich im Laufe der Zeit eine immer grössere Anzahl von Thatsachen gefunden, welche der Ansicht Bowman's das Wort reden. Nach derselben soll (s. oben Drittes Capitel, I, 1) bekanntlich die Absonderung der specifischen Harnbestandtheile durch die Epithelien der gewundenen Harncanälchen erfolgen.

1. Beobachtungen an den Nieren Wirbelloser.

Nachdem zuerst meines Wissens Henle[1] in der Niere von Helix pomatia Concremente von Harnsäure innerhalb der Zellen gesehen, beschrieb elf Jahre später Heinrich Meckel[2] in der Niere von Lungenschnecken Epithelzellen, welche in ihrem Innern, und zwar angeblich innerhalb eines besonderen Secretbläschens (Vacuole?) theils Körnchen, theils grössere Concremente von harnsaurem Ammoniak enthielten. Später bestätigte W. Busch[3] die Meckel'sche Beobachtung mit dem Zusatze, dass das Meckel'sche Secretbläschen kein nothwendiger Bestandtheil der Zellen sei, denn die amorphen Körnchen kommen oft schon zerstreut in allen Zellen vor, ehe das Bläschen entstanden ist. Busch nimmt an, dass das harnsaure Salz nicht bereits präformirt den secernirenden Zellen durch die Säfte des Thieres zugeführt werde, sondern erst an Ort und Stelle entstehe. Denn um den in der Niere deponirten Vorrath des Salzes zu lösen, bedurfte Busch einer Wassermenge gleich dem 51fachen Gewichte der ganzen Schnecke. Indess scheint mir der hieraus abgeleitete Schluss keineswegs zwingend, denn möglicher Weise ist in den Säften die Harnsäure in alkalischer Lösung vorhanden und wird erst in den Zellen in das schwer lösliche saure Salz verwandelt. Wie dem auch sei, — in jedem Falle ist durch das übereinstimmende Zeugniss dreier von einander unabhängiger Beobachter die Anwesenheit harnsaurer Verbindungen in den Epithelzellen des als Niere fungirenden Organes festgestellt.

---

1 J. Henle, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1835. S. 600. Anm. u. Tab. XIV. Fig. 13. Bei der Bezifferung der Tafeln zu Henle's Abhandlung muss ein Versehen vorliegen, da der Text bezüglich des in Rede stehenden Gegenstandes auf Tab. XV. Fig. 9, die Erklärung der Abbildungen auf Tab. XIV. Fig. 13 verweist. Letztere Hinweisung ist die richtige.

2 H. Meckel, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1846. S. 14.

3 W. Busch, Ebenda. 1855. S. 364.

2. *Beobachtungen an der Vogelniere.*

Nach übereinstimmenden Beobachtungen von WITTICH[1], MEISSNER[2] und ZALESKY[3] ist die MALPIGHI'sche Kapsel der Vogelniere stets von Ablagerungen harnsaurer Salze frei, selbst nach längerer Unterbindung der Harnleiter (ZALESKY), während die Epithelzellen der Harncanälchen (WITTICH) in ihrem gewundenen, nicht in ihrem geraden Theile (MEISSNER[4]) Harnsäure theils in Gestalt von Körnchen, die in dem peripherischen Theile der Zelle abgelagert sind, theils in Gestalt compacterer, den Kern verdeckender Massen enthalten. Die Harnsäure ist nach WITTICH an Natron gebunden, nach MEISSNER zum Theil frei und nur mit einer organischen eiweissreichen Substanz imprägnirt. Bei dem Acte der Secretion scheinen die Zellen zum Theil zu Grunde zu gehen. Ihre Trümmer treten als zähe, fadenziehende, eiweisshaltige Einbettungsmasse der Harnsäure-Concremente in das Secret über, imbibirt mit dem in den auffallend kleinen Kapseln wahrscheinlich nur spärlich zu Tage tretenden Wasser.

3. *Beobachtungen an Säugethiernieren.*

A) Ausscheidung von indigschwefelsaurem Natron.

Auch für die Säugethierniere lässt sich der experimentelle Beweis führen, dass die Epithelien gewisser Abtheilungen der Harncanälchen mit der Absonderung der meisten festen Harnbestandtheile betraut sind. Die Beobachtung gestaltet sich am Bequemsten und Schlagendsten, wenn man leicht kenntliche gefärbte Substanzen durch die Niere secerniren lässt, die man auf ihren Wegen unmittelbar verfolgen kann.

Eine von mir durchgeführte längere Untersuchungsreihe[5] hat ergeben, dass indigschwefelsaures Natron bei noch so massenhaftem Uebertritte in den Harn niemals auch nur spurweise in den MAL-

---

1 v. WITTICH, Arch. f. pathol. Anat. X. S. 325. 1856. Vgl. auch Arch. f. microscop. Anat. XI. S. 81. 1875.

2 MEISSNER, Ztschr. f. rat. Med. (3) XXXI. S. 183. 1867.

3 ZALESKY, Untersuchungen über den urämischen Process und die Function der Nieren. S. 48. Tübingen 1865.

4 WITTICH verlegte die Abscheidung der harnsauren Salze in die Epithelien der graden Canälchen. Es scheint bei ihm ein Irrthum stattgefunden zu haben, denn MEISSNER hebt ausdrücklich hervor, dass der betreffende Abschnitt der Canälchen jedenfalls zwischen der Kapsel und den graden Canälchen gelegen und wahrscheinlich der gewundene Theil allein sei.

5 R. HEIDENHAIN, Arch. f. microscop. Anat. X. S. 30. 1874; Arch. f. d. ges. Physiol. IX. S. 1. 1875.

PIGHI'schen Kapseln, sondern ganz ausschliesslich und allein in den Harncanälchen auftritt.

Für das Gelingen der Beobachtungen ist es unumgänglich erforderlich, chemisch reines indigschwefelsaures Natron anzuwenden. Das sog. Indigcarmin des Handels ist in der Regel das Kalisalz der Indigblauschwefelsäure und Indigblauunterschwefelsäure, oft auch noch mit Beimengungen von Phönicinschwefelsäure. Seine Anwendung führt zu gröbsten Irrthümern. Reines indigschwefelsaures Natron ist in Wasser leicht, in absolutem Alkohol so gut wie unlöslich, leichter löslich in wasserhaltigem Alkohol. Aus der wässrigen Lösung wird es durch Neutralsalze vollständig gefällt. Hat eine Niere dieses Salz abgesondert, so kann man dasselbe durch Ausspritzen der Nierenarterie mit gesättigter Lösung von Chlorkalium (CHRONSZCZEWSKI) oder Chlorcalcium (WITTICH) oder am Besten mit absolutem Alkohol am Ausscheidungsorte durch Fällung fixiren, so dass jeder postmortalen Diffusion vorgebeugt wird. Ist das unterschwefelsaure Salz beigemischt, so gelingt eine solche Fixation nicht, weil dasselbe in absolutem Alkohol wie in Neutralsalzlösungen leicht löslich ist; damit ist aber postmortaler Diffusion Thür und Thor geöffnet. Ueberdies wird das unterschwefelsaure Salz durch die thierischen Gewebe viel leichter reducirt, als das schwefelsaure.

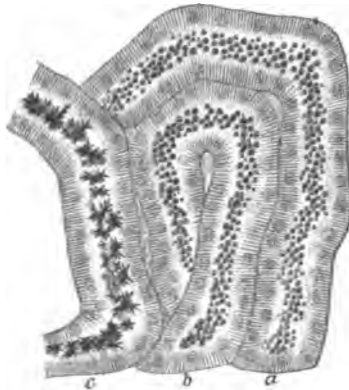


Fig. 76. Tubuli contorti der Kaninchenniere. Injection von 5 Ccm. kalt gesättigter Lösung von indigschwefelsaurem Natron in das Blut.



Fig. 77. Kaninchenniere. Rückenmarksdurchschneidung. Injection von indigschwefelsaurem Natron in das Blut.

Dass nun die Absonderung des indigschwefelsauren Natrons ohne alle Betheiligung der Gefässknäuel nur durch die Zellen der Tubuli contorti und theilweise der HENLE'schen Schleifen geschieht, lässt sich am Zweifellosesten erweisen, wenn man die Wasserabsonderung der Knäuel durch Trennung des Halsmarkes unterdrückt. Werden einem Kaninchen einige Zeit nach der Markdurchschneidung, sobald der Blutdruck hinreichend gesunken ist, geringe Mengen des Salzes (5 Ccm. einer kalt gesättigten Lösung) in die Vena jugularis injicirt,

so sind bereits nach wenigen Minuten die Epithelien der gewundenen Canälchen gebläut, haben also aus der umspülenden Lymphe, deren Farbstoffgehalt so gering ist, dass sie farblos erscheint, das Pigment aufgesammelt. Nach einer Stunde hat sich das Epithel wieder entbläut; das blaue Salz liegt in fester Form, in Körnchen oder Kryställchen, im Lumen der Harncanälchen ausgeschieden, und zwar nur in den gewundenen Canälchen der Rinde und den breiten Schleifenschenkeln. Die Epithelien haben also das aufgenommene Salz wieder abgegeben. Dass die Aufnahme nicht fortdauert, liegt an der geringen Menge des injicirten Farbstoffes; der Vorrath des Blutes ist durch die Absonderung theils der Niere, theils der Leber erschöpft. Dabei hat keine merkliche Wassersecretion stattgefunden, denn nicht blos die Blase ist leer, sondern auch die Pyramide völlig farbstofffrei, wie schon ein Längsdurchschnitt der Niere zeigt und eine mikroskopische Untersuchung der Sammelröhren noch zweifelloser darthut. In die letzteren hätte aber der Farbstoff doch hinabgeführt werden müssen, wenn von den Knäueln her im Laufe einer Stunde nur so viel Wasser abgesondert worden wäre, um über die Henle'schen Schleifen hinaus zu gelangen. Bei Injectionen grösserer Mengen von Farbstoff ändert sich das Bild nur in so weit, als die Epithelien der secernirenden Canälchen sich stärker mit demselben beladen: ihre Kerne erscheinen noch dunkler gefärbt als die Zellkörper; letztere können ausnahmsweise das Pigment schon wieder abgegeben haben und farblos erscheinen, während die Kerne noch tingirt sind. Hier und da enthalten auch die schmalen Theile der Schleifen in ihrem Lumen spärliche Pigmentschollen.

Es hat also, während die Wasserabsonderung in den Knäueln stockt, Ausscheidung des indigschwefelsauren Salzes durch die Epithelien der Tubuli contorti und der Schleife stattgefunden.

Man hat gegen diese Deutung der Filtrationshypothese zu Liebe eingewandt[1], es sei wahrscheinlich, dass nach Durchschneidung des Rückenmarkes die Wasserabsonderung in den Knäueln noch fortgehe, aber das Wasser bei dem langsamen Durchgange durch die Harncanälchen wieder vollständig resorbirt werde. Deshalb sei der Farbstoff in dem äusserst verdünnten Knäuelfiltrate nicht sichtbar, werde es aber im ferneren Verlaufe der Harncanälchen durch allmähliche Concentration im Sinne der Ludwig'schen Hypothese. Diese Annahme enthält aber viele Ungereimtheiten. Wenn ich einem Kaninchen nur 5 Ccm. der kalt gesättigten Lösung injicire, erscheint das Blutserum vollständig farblos, so gering ist sein Pigmentgehalt. Sollen nun die grossen Massen Farbstoff, welche im Laufe einer Stunde in der Rinde sich anhäufen, durch Filtration einer

---

1 Runeberg, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXIII. S. 11. 1879.

Lösung von solcher Verdünnung, dass sie farblos erscheint, aus dem Blute geschafft werden, so muss diese Filtratmenge enorm gross sein, jedenfalls so gross, dass sie unmöglich auf der Strecke der Canälchen bis zu den Sammelröhren zur Resorption gelangen könnte, vielmehr aus der Drüse in ihren Ausführungsgang ablaufen müsste. Die Annahme sehr geringer und sehr diluirter Filtratmengen ist also gegenüber der vollständigen Erfüllung der Rindencanälchen mit Pigment absolut unmöglich. Dazu kommt, dass die Tubuli contorti von ihrem Ursprunge aus der Kapsel an mit körnigem Pigment auf das Dichteste erfüllt sind; von einem allmählichen Auftreten des Farbstoffes im Laufe der Canälchen ist gar keine Rede. Er erscheint mit einem Schlage von der Grenze an, von welcher das Stäbchenepithel beginnt.

Vollends werden diese Einwendungen unmöglich gegenüber gewissen Beobachtungen Nussbaum's[1] an Fröschen, welcher den Uebergang des Indigcarmins in die Harncanälchen, und zwar in die dem Tubulus contortus entsprechende Abtheilung auch nach Unterbindung der Nierenarterien, also nach Ausschliessung der Gefässknäuel vor dem Kreislaufe, feststellte.

Natürlich gestaltet sich das Bild der Indigoniere wesentlich anders, wenn unter normalen Verhältnissen die Malpighi'schen Knäuel lebhaft Wasser secerniren. Ist nur wenig Pigment in das Blut eingeführt, so wird dasselbe von seiner Secretionsstätte in der Rinde durch den abundanten Wasserstrom schnell fortgeführt; es kann also zu einer erheblichen Anhäufung in derselben nicht kommen. Eine solche tritt erst da ein, wo das in dem breiten Gebiete der Rinde

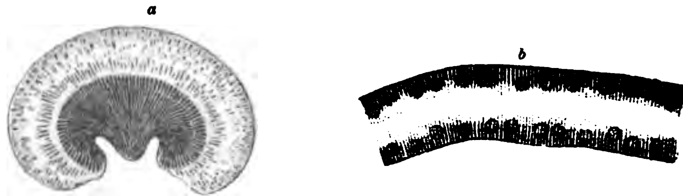


Fig. 78. *a* Durchschnitt der Kaninchenniere im Normalzustande nach Injection von sehr wenig indigschwefelsaurem Natron. *b* Färbung der Tubuli contorti.

spärlich auftretende Pigment auf einen engeren Raum zusammengeschwemmt wird, d. h. in der Pyramide und Papille. Die mikroskopische Untersuchung zeigt die Labyrinthcanälchen theils ganz farblos, theils das Epithel selbst schwächer oder stärker gefärbt, jedoch stets ohne hervorstechende Kernfärbung, endlich hier und da geringe Ausscheidungen im Lumen. Die Pyramidencanäle dagegen sind mit Pigmentschollen dicht erfüllt.

Nach Injection grösserer Pigmentmengen dagegen erscheinen nach 20—25 Minuten Rinde und Pyramide tief blau, die Grenzschicht

1 M. Nussbaum, Arch. f. d. ges. Physiol. XVI. S. 141. 1878.

im Allgemeinen heller wegen der bündelweisen Lagerung von Blutgefässen und Harncanälchen. Mikroskopisch findet man oft im Labyrinthe, aber nie in der Pyramide, die Epithelien, besonders tief ihre Kerne, blau tingirt, in dem Lumen der Harncanälchen reichliches Pigment ausgefällt, ganz besonders dicht in den Sammelröhren der Markstrahlen und in den Pyramidencanälchen.

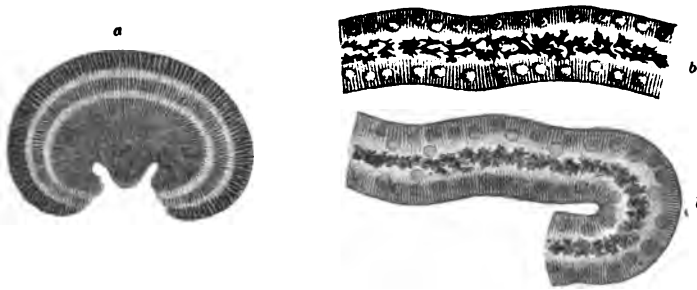


Fig. 79. *a* Durchschnitt der Kaninchenniere im Normalzustande nach Injection von viel indigschwefelsaurem Natron. *b* Färbung des Epithels der Tub. contorti und Ausscheidung im Lumen.

Am Interessantesten gestaltet sich das Bild einer Niere, auf deren Oberfläche eine oder zwei einige Millimeter breite Zonen mit Höllenstein so tief geätzt sind, dass etwa zwei Kapselreihen der Nierenrinde zerstört sind. In den Aetzbezirken hört die Wasserabsonderung innerhalb der Kapseln auf, nicht so die Abscheidung des Indigblau durch die Rindencanälchen. Man erhält demzufolge in den Aetzbezirken das Bild der Fig. 77, in dem normalen Bezirke das Bild der Fig. 79a.

Aus dem Verhalten des indigschwefelsauren Natrons lässt sich schon mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Rückschluss auf die Ausscheidung der specifischen Harnbestandtheile machen. Denn Leber und Niere verhalten sich gegen jenes Salz als specifische Secretionsorgane. Die Niere sammelt aus dem Blute, auch wenn dasselbe nur minimale Quantitäten enthält, das Pigment auf, so dass der Harn früher und stärker tingirt erscheint, als (mit Ausnahme der Galle) irgend eine andere Flüssigkeit, ganz wie sie aus dem harnstoffarmen Blute ein harnstoffreiches Secret bildet. Dass diese Analogie eine gerechtfertigte ist, ergiebt sich aus der Untersuchung anderer Harnbestandtheile.

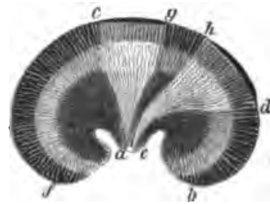


Fig. 80. Durchschnitt durch die Kaninchenniere. Aetzung zwischen *cg* und *hd*. Normale Absonderung in den Bezirken *bc*, *gh*, *df*; Aufhebung der Wasserabsonderung in den Bezirken *cg*, *hd*.

B) Verhalten sonstiger Substanzen, welche in dem Harne auftreten.

Die Absonderung des indigschwefelsauren Natrons habe ich ausführlicher behandelt, weil diese Substanz sich auf ihren Wegen in den Harn genauer verfolgen lässt. Bezüglich der sonstigen Harnbestandtheile wird eine kürzere Aufzählung möglich.

Schon Bowman nahm an, dass in den Knäueln mit dem Wasser die Salze des Harnes ausgeschieden werden. Der directe Beweis ist für das carminsaure Ammoniak von Chrzonsczewski[1] und namentlich von Wittich[2] geliefert worden; Beide sahen nach Injection der Verbindung in das Blut die Aussenfläche der Gefässknäuel roth gefärbt. Ob aber die gesammte Menge der Harnsalze mit dem Glomeruluswasser austritt, möchte ich bezweifeln. Ich habe bei Gelegenheit der Versuche mit indigschwefelsaurem Natron an Thieren, deren Knäuel durch Rückenmarksdurchschneidung trocken gelegt waren, das Auftreten von Salzniederschlägen in den gewundenen Harncanälchen direct nachgewiesen, und wenn wir nicht daran zweifeln können, dass die Epithelien derselben sich unter Umständen an der Wasserabsonderung betheiligen, so wird dieses Wasser natürlich nicht salzfrei aus der Lymphe in den Harn befördert werden.

Harnsaure Salze finden sich auch bei reichlichster Absonderung niemals in den Kapseln, sondern nur in den Harncanälchen vor[3], welche demnach ihre Secretionsstätte bezeichnen. Sie veranlassen hier aber gleichzeitig Wasserabsonderung, denn in einer Niere mit Oberflächenätzung, deren Knäuel ausser Function gesetzt werden, finden sich innerhalb des Aetzbezirkes die harnsauren Salze nicht blos in den Canälchen der Rinde, sondern auch in denen der Pyramide, wohin sie ja nur durch Wasserabsonderung transportirt sein können.

Dass der Harnstoff[4] sich ähnlich verhält, d. h. unter gleichzeitigem Wasseraustritt von den Canälchen secernirt wird, haben die schon oben erwähnten interessanten Beobachtungen Nussbaum's an Fröschen gezeigt.

Um Einwürfen zuvorzukommen, möchte ich bemerken, dass für den Harnstoff seine gänzliche Abwesenheit in dem Knäuelfiltrate nicht nachgewiesen werden kann, wie es für das indigschwefelsaure Salz, die harnsauren Salze u. s. f. durch unmittelbare Untersuchung der Nieren möglich ist. Bei der grossen Diffusibilität des Harnstoffes, bei seinem Er-

1 Chrzonsczewski, Arch. f. pathol. Anat. XXXI. S. 189. 1864.
2 Wittich, Arch. f. microscop. Anat. XI. S. 77. 1875.
3 R. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. IX. S. 23. 1875.
4 Nussbaum, Ebenda. XVI. S. 142. 1878.

scheinen in fast allen Flüssigkeiten des Körpers, wie in dem Humor aqueus, Humor vitreus, der Cerebrospinalflüssigkeit, den serösen Transsudaten u. s. f. ist es immerhin möglich, dass auch das Knäuelfiltrat Spuren desselben enthält. Wäre aber die Niere auf diese Harnstoffquelle angewiesen, so würde sie nur eine Wasserdrüse sein, deren Secret unter anderm auch Harnstoff in ähnlicher Menge, wie den oben genannten Flüssigkeiten, beigemischt wäre, aber nimmermehr ein specifisches Absonderungsorgan für den in ihrem Secrete in so grossem Procentverhältnisse vorkommenden Harnstoff. Um sie dazu zu machen, genügen meiner Ansicht nach die Knäuel nicht; hier treten die Harncanälchen als specifische Sammlungs- und Absonderungsapparate ein.

Da die Hippursäure den Nieren nicht fertig zugeführt wird, sondern erst in ihnen entsteht, wird ihr Abscheidungsort schwerlich in die Knäuel verlegt werden dürfen, sondern in den Canälchen gesucht werden müssen.

Von unter ungewöhnlichen Umständen im Harne erscheinenden Substanzen wissen wir durch Möbius[1], dass der Gallenfarbstoff niemals aus den Kapseln stammt, sondern erst in den gewundenen Canälchen und der Henle'schen Schleife auftritt.

Gleiches gilt nach freundlichen Privatmittheilungen Ponfick's von dem Blutfarbstoffe, welcher auf seinem Wege durch die Epithelien der gewundenen Canälchen unmittelbar in flagranti ertappt werden kann, wie bald zu hoffende ausführliche Veröffentlichungen meines geehrten Collegen zeigen werden.

Gegenüber diesen letzteren Thatsachen ist es in höchstem Maasse überraschend, dass eine von Bowman[2] ausgesprochene Vermuthung, Zucker und Eiweiss würden durch die Gefässknäuel transsudiren, in directen Versuchen Nussbaum's[3] ihre Bestätigung gefunden. So leicht Hühnereiweiss und Zucker unter normalen Umständen bei Fröschen aus dem Blute in den Harn übertreten, so vermisste Nussbaum beide Körper in dem nach Unterbindung der Nierenarterien bei Harnstoffinjection in das Blut von den Harncanälchen gelieferten Secrete.

Bereits vor Jahren hat Isaacs[4] den Wegen, welche in das Blut injicirte Substanzen innerhalb der Nieren nehmen, durch eine grosse Reihe von Versuchen nachgespürt. Wenn man aber in seiner Abhandlung liest, dass nach Einbringung pulverisirter Kohle in den Magen die Gefässknäuel innerhalb 24 Stunden schwarz geworden sein sollen, so entsteht ein wohl gerechtfertigtes Misstrauen gegenüber seinen übrigen Angaben. Er will 24 Stunden nach Unterbindung des Choledochus die Malpighi'schen Kapseln gelb, nach Einbringung von Kaliumeisencyanür in eine

1 Möbius, Arch. d. Heilk. XVIII. S. 84. 1877.
2 Bowman, Philos. Transact. I. p. 77. 1842.
3 Nussbaum, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII. S. 583. 1878.
4 Isaacs, Journ. d. l. physiol. I. p. 377. 1858.

und Eisensulphat in eine andre Darmschlinge blau, nach Injection von fein pulverisirtem Indigo mit Wasser in den Darm ebenfalls blau gesehen haben u. s. f., lauter Angaben, die den Stempel ihrer Unrichtigkeit an der Stirn tragen.

Die Zahl der im Harne auftretenden Substanzen, deren Ausscheidungsort bisher mit Sicherheit bestimmt ist, ist dem Gesagten zufolge noch gering und der Zukunft bleibt hier noch ein weites Detailstudium vorbehalten. Doch reichen die bisherigen Erfahrungen wohl aus, um mit Sicherheit zu behaupten, dass das Epithel gewisser Abtheilungen der Harncanälchen bei der Bildung des Harnes eine wesentliche Rolle spielt, indem dasselbe die hauptsächlichsten specifischen organischen Bestandtheile des normalen Harnes — und aller Wahrscheinlichkeit nach auch einen Theil der Harnsalze — aus der Lymphe sammelt und in das Secret der Malpighi'schen Knäuel überführt.

III. Zur Charakteristik der absondernden Epithelien der Harncanälchen.

Die in einer absondernden Zelle stattfindenden Stoffwechselvorgänge genauer ins Einzelne zu verfolgen, ist noch an keiner Stelle des Körpers möglich. Aber aus dem Verhalten der Zellen und des Secretes lassen sich für manche Drüsen doch gewisse allgemeine Schlussfolgerungen ableiten, die einige Einsicht in den Verlauf des Absonderungsvorganges gestatten. Bezüglich der secernirenden Zellen der Nierenepithelien kann man etwa folgende Puncte hervorheben:

1. Wie niedere Meeresorganismen aus dem Ocean den in äusserst geringem Procentverhältnisse in Wasser gelösten Kalk oder die Kieselsäure sammeln, um sie an ihrer Oberfläche als Gehäuse abzuscheiden, so sammeln die Epithelien gewisser Abtheilungen der Harncanälchen gewisse in der umspülenden Lymphe in geringen relativen Mengen enthaltene Substanzen, z. B. Harnstoff, Harnsäure, um sie an ihrer inneren Oberfläche wieder abzugeben.

2. Dieses Aufsammlungsvermögen ist jedoch für die meisten Substanzen in so fern ein begrenztes, als es nicht zu grösseren Anhäufungen derselben in den Zellen kommt. Das Nierengewebe enthält ja niemals grössere Mengen Harnstoff in promptu. Wie also die Leberzellen die in ihnen bereiteten Gallenbestandtheile in dem Maasse, als sie entstehen, auch sofort nach aussen befördern, so dass man in ihrem Innern weder Gallenfarbstoffe noch Gallensäuren im Normalzustande antrifft, so lässt sich auch in den secernirenden Zellen

der Niere nie Harnstoff in grösserer Quantität auffinden. Die Capacität der Zellen für den Harnstoff ist also trotzdem, dass sie ihn der Lymphe entziehen, eine sehr geringe. Der Secretionshergang gestaltet sich der Art, dass Aufnahme und Abgabe von Harnstoff durch die Epithelien mit einander gleichen Schritt halten, wie in den Leberzellen Bildung und Abgabe von Gallenbestandtheilen. Für die Harnsäure scheint es in der Niere von Wirbellosen wie von Vögeln allerdings zu grösseren Ansammlungen durch Ausfällung zu kommen, damit scheinen aber die Zellen mindestens theilweise destruirt zu werden.

3. Demzufolge hängt die Menge von Harnstoff, welche die Nierenzellen absondern, erstens ab von der Menge, die durch das Blut resp. die Lymphe ihnen zugeführt wird, zweitens von der Geschwindigkeit, mit welcher sie die aufgenommenen Mengen wieder abzugeben Gelegenheit haben. Die Grösse der Zufuhr wird bedingt theils durch die Geschwindigkeit des Blutstromes in der Niere, theils durch seinen Gehalt an Harnstoff; die Abfuhr durch die Wassermenge, welche von den Kapseln her an den Zellen vorüberströmt. In dem Maasse, als die Zellen durch das Wasser entlastet werden, nehmen sie aus den Säften neue Quantitäten auf, um sie von Neuem abzugeben.

4. Dabei handelt es sich aber nicht um einen einfachen Diffusionsvorgang, wie daraus hervorgeht, dass der Gehalt des Blutes resp. der Lymphe an Harnstoff stets ausserordentlich viel geringer ist, als der des Harnes, sondern um eine active Zellenthätigkeit, die sich zwar, wie jede Zellenthätigkeit, einer physikalischen Definition bis jetzt durchaus entzieht, für welche wir aber vielfach im Organismus Analogieen finden.

5. Die Geschwindigkeit des Blutstromes hat für die secernirenden Zellen wahrscheinlich nicht blos den Werth beschleunigter Zufuhr des Absonderungsmaterials, sondern auch ihre Bedeutung in der Sauerstoffversorgung derselben. Denn auch in allen übrigen Drüsen erlahmt die absondernde Thätigkeit sehr bald, wenn die Geschwindigkeit der Blutströmung unter eine gewisse Grenze sinkt, weil der für die Arbeitsleistung der Zellen erforderliche Sauerstoff zu mangeln beginnt. Ist die Nierenarterie eine Zeit lang geschlossen gewesen, so wird bei der immer erst längere Zeit nach der Wiedereröffnung beginnenden Secretion in der Regel in der Zeiteinheit weniger Harnstoff secernirt, als vor der Compression.[1] Dauert der Arterienschluss längere Zeit (1 1/2—2 Stunden), so hört die secretorische Thätigkeit der Zellen definitiv auf, obschon sie in der ersten Zeit nach Wie-

1 OVERBECK, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XLVII. (2) S. 221 u. fg. 1863.

dereröffnung der Blutbahnen anatomische Läsionen nicht erkennen lassen.[1]

6. Als specifischer Reiz für die absondernden Epithelien wirkt jede stärkere Steigerung des Gehaltes des Blutes an harnfähigen Substanzen (Harnstoff, Harnsäure, Neutralsalze u. s. f.). Ihre Absonderungsthätigkeit wird dabei so intensiv, dass sie mit jenen Substanzen merkliche Wassermengen in die Harncanälchen überführen (Nussbaum).

FÜNFTES CAPITEL.

Die Zusammensetzung des Gesammtharns mit Rücksicht auf die Absonderungsvorgänge. Zusammenfassung der Thatsachen.

I. Die saure Reaction des Harnes.

Bekanntlich reagirt bei hungernden Säugethieren der Harn constant sauer, bei normal sich ernährenden, wenn sie animalische Diät führen. Dass aus dem alkalischen Blute saure Flüssigkeiten bereitet werden können, schien so lange schwer deutbar, als man die Absonderungsprocesse auf die physikalischen Vorgänge der Filtration und Diffusion, wie sie an todten thierischen Membranen beobachtet werden, zurückführen wollte. Wenn man aber nach den im letzten Capitel mitgetheilten Erfahrungen zugeben muss, dass die Absonderung der festen organischen Bestandtheile des Harnes durch eine active secretorische Thätigkeit der Zellen erfolgt, so fällt jede Deutungsschwierigkeit weg — es sei denn, dass man den heute noch gänzlich unerfüllbaren Anspruch stellt, die in einer Secretionszelle Platz greifenden verwickelten Vorgänge chemischer Natur genauer zu definiren. Die Epithelien der Tubuli contorti und Henle'schen Schleifen (in ihrem breiten Theile) sammeln aus der Lymphe die in äusserst verdünntem Zustande enthaltene Harnsäure und scheiden sie in das vorüberströmende Secret der Malpighi'schen Knäuel ab. So lange von dorther nicht so viel Alkalien oder alkalische Salze mitgebracht werden, um die gesammte Harnsäure in neutrales Salz

---

1 Litten, Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarct. S. 48. Berlin 1879.

zu verwandeln, bleibt die Reaction der Flüssigkeit sauer, weil sich saure phosphorsaure Alkalien neben saurem harnsaurem Alkali bilden. Schwillt die Alkalifluth an, wie z. B. wenn während der Verdauung durch Zerlegung der Chloride des Blutes und Ausscheidung des Chlors als Salzsäure im Magen das Blut an kohlensauren Alkalien reicher wird, so nimmt die saure Reaction des Harnes ab oder geht selbst in die alkalische über.

Neuerdings hat MALY[1] den sehr interessanten Versuch gemacht, die Abscheidung freier Säuren aus dem Blute auf dem Wege der physikalischen Diffusion zu deuten. Nach Beobachtungen seines Schülers POSCH geht aus einem Lösungsgemenge von alkalischem Dinatriumphosphat (PO^4Na_2H) und saurem Mononatriumphosphat (PO^4NaH_2) bei der Dialyse durch thierische Membranen oder Pergamentpapier das letztere Salz in vorwiegender Menge hindurch. Da nun in dem Blute unter der Einwirkung von Kohlensäure, Harnsäure, Hippursäure[2] u. s. f. aus dem Dinatriumphosphate saures Phosphat entsteht, also im Serum beide Salze gleichzeitig vorkommen, sei die saure Reaction des Harnes durch blosse Membrandiffusion erklärlich. Selbst das Auftreten kleiner Mengen freier Harnsäure resp. Hippursäure im Harn lasse sich durch Dialyse deuten. Denn Dinatriumphosphat bildet mit Hippursäure Natriumhippurat und Mononatriumphosphat. Beim Abdampfen oder beim Schütteln mit Aether werde wieder freie Hippursäure abgeschieden, wahrscheinlich ebenso durch Dialyse. Im Blutserum ferner, weist MALY durch belehrende Versuche und Reflexionen nach, müssen sich nothwendig unter der grossen Zahl unbekannter Combinationen von Basen und Säuren auch saure Salze finden. Da ihre Diffusionsgeschwindigkeit grösser ist, als die der neutralen, diffundiren sie aus dem Blute schneller in die Secrete ab. — So weittragend MALY's Anschauungen über die innere Constitution eines Lösungsgemenges von Salzen für die chemische Statik und so wichtig seine Diffusionsbeobachtungen sind, halte ich sie für die Absonderungslehre nicht unmittelbar verwendbar. Denn man fragt sich vergeblich, weshalb denn Lymphe, Speichel, Thränen, Pankreassaft, Schweiss — nach den neueren Beobachtungen von LUCHSINGER — alkalisch reagiren, die doch alle aus demselben Blute hervorgehen. Wenn durch todte thierische Membranen künstliche Lösungsgemenge von Salzen sauer reagirende Diffusate geben können, so fehlt der Beweis, dass das Blutserum sich eben so verhält, und sollte das auch der Fall sein, so würde die verschiedenartige Reaction der verschiedenen Transsudate und Secrete darauf hinweisen, dass eben in den lebenden Drüsen Bedingungen vorliegen, welche für eine jede andersartig sind und deshalb nach den Versuchen über Membrandiffusion nicht ohne Weiteres beurtheilt werden können. Dass vollends für die Niere die Vorstellung der Bildung ihres Secretes durch einfache Diffusion auf keine Weise ausreicht, ist oben gezeigt worden.

---

1 R. MALY, Ztschr. f. physiol. Chemie. I. S. 174. 1877.

2 MALY kannte noch nicht die Untersuchungen von BUNGE und SCHMIEDEBERG, nach welchen die Hippursäure im Blute nicht existirt.

II. Die absoluten und relativen Mengen, in welchen Wasser und Harnstoff im Harne auftreten.

Ausführlichere Untersuchungen über die Abhängigkeit der Zusammensetzung des Gesammtharnes von den Absonderungsbedingungen liegen nur bezüglich des Verhaltens des Wassers und des Harnstoffes vor.

1. In der Mehrzahl der Fälle steigt und sinkt mit der Absonderungsgeschwindigkeit des Wassers auch die des Harnstoffes, d. h. die absoluten, in der Zeiteinheit ausgeschiednen Harnstoffmengen gehen mit den Wassermengen auf und ab.

Wird z. B. durch Trennung der Splanchnici Hydrurie erzeugt, so tritt gleichzeitig mit den grösseren Wassermengen auch eine grössere Harnstoff menge aus[1]. Bei mechanischer Verengerung der Nierenarterie sinken beide Grössen.[2] Vergleicht man den Harn, welchen die beiderseitigen Nieren gleichzeitig liefern, so ergiebt sich, dass das Verhältniss der beiderseitigen Absonderungsgeschwindigkeit wechselt, aber die ergiebigere Harnfluth auch immer mit stärkerer Harnstoffabsonderung einhergeht.[3] Reichliches Wassertrinken bedingt nach Uebereinstimmung vieler Beobachter nicht blos Vermehrung des Harnvolumens, sondern auch Vermehrung der absoluten 24stündigen Harnstoffmengen.

Für die Filtrationstheorie ist dieses Gesetz selbstverständlich. Denn da das in den Knäueln filtrirte Wasser bereits harnstoffhaltig ist, muss mit der absoluten Menge desselben auch die absolute Harnstoffmenge zunehmen. — Aber auch die von mir vertheidigten Anschauungen finden in jener Thatsache keine Schwierigkeit. Denn im Allgemeinen wird ja die grössere oder geringere Wasserabsonderung bedingt durch beschleunigtere oder verlangsamte Circulation in der Niere. Der schnellere Drüsenblutlauf begünstigt aber die absondernde Thätigkeit aller Drüsenzellen, also auch der Zellen der Harncanälchen. Dazu kommt, dass diese bei beschleunigter Wasserabsonderung auch schneller ihres Harnstoffvorrathes entlastet und dadurch zu schnellerer Wiederaufnahme aus der Lymphe befähigt werden, welches Moment die Harnstoffsteigerung bei vermehrter Wassereinfuhr schon allein erklärt.

2. Das Verhältniss, in welchem sich die Absonderungsgeschwindigkeit des Wassers und die des Harnstoffes ändert, ist nicht immer das gleiche.

a) In manchen Fällen sinkt bei verlangsamter Wasserabsonde-

1 Knoll, Eckhard's Beiträge. VI. S. 41. 1872.
2 Max Herrmann, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XLV. S. 333 u. fg. 1861.
3 Derselbe, Ebenda. XXXVI. S. 357. 1859.

rung die Harnstoffabsonderung weniger schnell, d. h. der Procentgehalt an Harnstoff steigt; umgekehrt nimmt bei beschleunigter Wasserabsonderung die Harnstoffsecretion weniger schnell zu, d. h. der Procentgehalt sinkt. So geht er herunter bei der durch Trennung der Nierennerven erzeugten Polyurie, bei der Secretionsbeschleunigung durch Vermehrung des Wassergehaltes des Blutes u. s. f. — Diese Erscheinung erklärt die Filtrationshypothese sehr einfach daraus, dass bei Secretionsbeschleunigung das Knäuelfiltrat schneller die Harncanälchen durcheilt und deshalb weniger Zeit hat, sich durch Wasserabgabe zu concentriren, bei Secretionsverlangsamung längeren Aufenthalt in den Canälchen nimmt und deshalb eines grösseren Wasserantheiles entlastet wird.

Aber auch die Bowman'sche Vorstellung ist gegenüber jener Thatsache nicht in Verlegenheit. Das schneller fliessende Wasser kann in den Canälchen natürlich von ihren Epithelien nur eine verhältnissmässig geringere Beigabe von Harnstoff erhalten, als das langsamer fliessende.

b) In andern Fällen geht bei verlangsamter Absonderung der Procentgehalt an Harnstoff herunter; so bei mechanischer Verengerung der Nierenarterie[1]. Dieser Thatsache gegenüber ist die Filtrationshypothese in Verlegenheit. Sie sieht sich zu der ganz unwahrscheinlichen und durch Nichts unterstützten Hülfshypothese genöthigt, dass in jenen Fällen das Knäuelfiltrat eine „sehr concentrirte“ Harnstofflösung gewesen sei, welche bei ihrer durch die Arterienverengerung herbeigeführten Verzögerung in den Harncanälchen Harnstoff an das Blut zurückgegeben habe. Wie in den Knäueln, so lange es sich um einen rein mechanischen Filtrationsvorgang handelt, durch diesen eine concentrirte Harnstofflösung aus dem Blute herausgeschafft werden solle, bleibt durchaus räthselhaft.

Nimmt man mit mir an, dass Wasser und Harnstoff an verschiedenen Stellen und durch verschiedene Apparate abgesondert werden, welche beide mit steigender und sinkender Blutgeschwindigkeit lebhafter oder weniger lebhaft arbeiten, so ist es sehr einfach, das wechselnde Verhalten des Procentgehaltes an Harnstoff aus dem zwar gleichsinnigen, aber natürlich nicht nothwendig gleichgradigen Einflusse der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes auf die Zellenarbeit an den verschiedenen Orten abzuleiten.

3. Verlangsamt sich der Ausfluss des Harnes durch Gegendruck,

---

1 Max Herrmann, Sitzgsber. d. Wiener Acad. XLV. S. 333 u. fg. 1861. — Das oben Gesagte gilt von der Mehrzahl der H.'schen Versuche. In einigen, bei denen Wasser in die V. jugularis injicirt worden war, ist das Verhalten anders.

so treten nach dem von M. HERRMANN in seinen beiden oft citirten Abhandlungen gemachten Erfahrungen verwickelte Folgen ein.

a) Bei mässiger Grösse des Gegendruckes sinkt mit der verlangsamten Ausflussgeschwindigkeit die absolute, wie die relative Harnstoffmenge.

Die Filtrationshypothese scheint ausser Stande, diese Thatsache zu erklären. Meine Voraussetzungen geben eine leichte Deutung. Denn bei Harnstauung tritt gleichzeitig wegen der oben erörterten mechanischen Verhältnisse venöse Stauung und mit ihr Verlangsamung des Blutstromes ein. Dadurch wird, wie schon oft erwähnt, die Thätigkeit der den Harnstoff secernirenden Zellen beeinträchtigt.

b) Bei vollständiger Schliessung des Harnleiters einer Seite wird, wenn sie nur kürzere Zeit (bis zu 60′) dauert, nach der Wiedereröffnung mit beschleunigter Geschwindigkeit ein Harn entleert, der zwar procentisch ärmer an Harnstoff ist, als der gleichzeitige Harn der andern Niere, aber die absoluten Harnstoffmengen fallen dort doch viel grösser aus, als in der letzteren. Dies Verhalten ist von dem Standpuncte beider Theorien aus leicht verständlich.

Dauert dagegen die Verschliessung des Harnleiters längere Zeit, so wird der nach der Wiedereröffnung secernirte Harn mit der Dauer der Schliessungszeit an Harnstoff immer ärmer, bis zuletzt das Secret wie das Gewebe der Niere kaum noch Spuren von Harnstoff aufweist. Aus dieser Erscheinung hat HERRMANN einen Widerspruch gegen die BOWMAN'sche Auffassung ableiten wollen, da nach derselben während der Secretionsstockung die Zellen der Harncanälchen Harnstoff aufspeichern müssten. Allein ein Widerspruch dürfte nur so lange bestehen, als man annimmt, dass während der Harnstauung die Wasserabsonderung in den Knäueln wirklich aufhört. Die Filtrationstheorie ist zu dieser durch keine Thatsache gerechtfertigten Annahme genöthigt, nicht so die Theorie, welche in der Wasserabsonderung einen von den Epithelien der Knäuel abhängigen activen Secretionsvorgang sieht, der, wie in allen andern Drüsen, so auch in den Nieren während der Stauung fortgeht. Mit der Dauer derselben stellt sich unter dem Ueberdrucke des stauenden Secretes eine Filtration des Wassers durch die Wandung der Harncanälchen in die Lymphräume her, welche den Harnstoff aus den Epithelien ausschwemmt und auf den Lymphwegen abführt. Es entsteht also eine Flüssigkeitsbewegung von abnormer Richtung in der Niere. Sobald nach Aufhebung der Stauung die normale Circulation der Flüssigkeiten wieder in Gang gekommen ist, wird, wie HERRMANN beobachtete, auch wieder Harn von gewöhnlichem Gehalte an Harnstoff entleert.

4. Endlich ist die Filtrationstheorie ausser Stande, die verwickelten Folgen zu deuten, welche nach den eingehenden Untersuchungen von Ustimowitsch die Curara-Narcose auf ihrem Höhestadium für die Harnabsonderung herbeiführt[1]. Sie werden verständlich unter der Annahme, dass das Curara erstens eine Gefässverengerung der Niere durch Erregung der Vasomotoren herbeiführt und zweitens die Erregbarkeit der den Harnstoff absondernden Epithelien herabsetzt. Aus der ersteren Voraussetzung erklärt es sich, dass nach der Curarisirung die Wasserabsonderung, nicht selten bis zum völligen Versiegen des Harns, heruntergeht, aber durch Durchschneidung der Nierennerven fast immer wieder beschleunigt wird. Aus der zweiten Annahme erklärt es sich, dass nach Ustimowitsch die Harnstoffabsonderung nach der Nervendurchschneidung in der Regel trotz der Zunahme der Wasserabsonderung nicht steigt, dass die Injection von Harnstoff ihre gewohnte Folge, das Harnwasser wie die Harnstoffmenge in die Höhe zu treiben, nicht nach sich zieht, dass vielmehr diese Wirkung des in das Blut injicirten Harnstoffes erst eintritt, wenn gleichzeitig die Nerven durchschnitten werden. Die Nervendurchschneidung für sich ist unter normalen Umständen, bei normaler Erregbarkeit der Epithelien, schon ausreichend, um die durch dieselbe gesteigerte Stromgeschwindigkeit des Blutes in einer gesteigerten Harnstoffausscheidung zum Ausdruck zu bringen; beim curarisirten Thiere reicht dieses Anregungsmittel nicht aus; trotz der Steigerung der Wasserabsonderung geht die Harnstoffmenge sogar nicht selten noch herunter. Die Erregbarkeit der den Harnstoff absondernden Epithelien ist tief deprimirt, nicht so die der Wasser spendenden Knäuelepithelien. — Beim normalen Thiere führt Bereicherung des Blutes an Harnstoff die Epithelien der Harncanälchen in eine so hochgradig gesteigerte Thätigkeit über, dass sie mit dem überschüssig ihnen zugeführten Harnstoffe gleichzeitig merkliche Wassermengen absondern; beim curarisirten Thiere fehlen beide Folgen wegen der herabgesetzten Erregbarkeit jener Epithelien, die erst dann überwunden wird, wenn die Nerventrennung und die Harnstoffzufuhr zusammen wirken. —

Alle diese Erscheinungen des mangelnden Parallelismus zwischen Wasser- und Harnstoffabsonderung bleiben, so weit ich sehe, unerklärt, wenn man den Harnstoff einfach in dem Filtratwasser der Knäuel gelöst zur Ausscheidung gelangen lässt, denn mit steigender Wassermenge müsste ja auch die Harnstoffmenge steigen; sie führen

1 C. Ustimowitsch, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1870. S. 454 u. fg.

mit Nothwendigkeit zu der Annahme, dass Wasser- und Harnstoffsecretion unter ganz verschiedenen Bedingungen stehen, wie sie die von mir als möglich vertheidigte Anschauung einführt.

Alles Gesagte bezieht sich nur auf das Höhestadium der Curaravergiftung. Bei der während der künstlichen Athmung allmählich eintretenden Entgiftung ändern sich die Erscheinungen; wenn die Thiere wieder spontan zu athmen beginnen, tritt Hydrurie ein, die jedoch nicht lange anhält.[1] Ebenso steigt die Harnmenge bei Anwendung sehr kleiner Dosen Curara, welche noch nicht zur Aufhebung der willkürlichen Bewegungen ausreichen, wie Beobachtungen von Voisin und Lionville am Menschen[1] und von A. Köhler[2] an Thieren zeigen. Da nach Eckhard diese Steigerung der Absonderung auch noch nach Durchschneidung des Splanchnicus zu Stande kommt, kann sie nicht auf Parese der Gefässverengerer beruhen.

III. Zusammenfassung der die Absonderungstheorie betreffenden Thatsachen.

Bei der Verwicklung der bisherigen Erörterungen erscheint es zweckmässig, die Schwierigkeiten, welchen die Filtrationstheorie begegnet, in Kürze zusammenzufassen.

1. Die Voraussetzung, dass mit steigendem arteriellem Drucke durch die Capillarwandungen grössere Flüssigkeitsmengen filtriren, findet sich an den Capillaren sonstiger Körpertheile (Extremitäten, Speicheldrüsen) nicht bestätigt.

2. Sie wird für die Nieren um so unwahrscheinlicher, als die Capillaren der Gefässknäuel von einem Aussenepithel umkleidet sind und erfahrungsmässig einfache Epithellagen einen hohen Filtrationswiderstand bieten können (Hornhaut).

3. Die Filtrationshypothese führt zu der Consequenz, dass in den Nieren behufs Entfernung des thatsächlichen täglichen Harnstoffquantums aus dem Blute Flüssigkeitsmengen (beim Menschen etwa 70 Kgrm.) filtriren und wieder resorbirt werden müssen, welche jede denkbare Grenze weit überschreiten.

4. Sofern die Filtrationshypothese dieser Schlussfolgerung entgehen will, ist sie zu der allerdings für einzelne Fälle wirklich von ihr ausgesprochenen Hülfshypothese genöthigt, dass das Knäuelfiltrat bereits einen Harnstoffgehalt von hohen Procenten besitze. Ganz abgesehen von der Unwahrscheinlichkeit dieser Annahme ist sie mit

---

1 C. Eckhard, Beiträge zur Anatomie. V. S. 163 u. fg. 1870.

2 A. Köhler, recherches sur quelques diurétiques. Génève 1878. Hier sind auch die Beobachtungen von Voisin & Liouville excerpirt.

der Vorstellung eines einfachen mechanischen Filtrationsvorganges unvereinbar.

5. In Consequenz der Filtrationshypothese müsste die Harnmenge ausnahmslos mit dem Drucke wachsen, was erfahrungsmässig nicht der Fall ist (venöse Stauung).

6. Die Voraussetzung der Filtrationshypothese, dass der Harn auf seinem Wege durch die Canälchen in Folge von Diffusion concentrirter werde, ist nicht zutreffend, weil seine Dichte grösser werden kann, als die des Blutserums, vollends als die der Lymphe, welche die Harncanälchen zunächst umspült.

7. Die Filtrationshypothese ist ausser Stande zu erklären, weshalb unter Umständen mit sinkender Absonderungsgeschwindigkeit des Harnes sein Procentgehalt an Harnstoff heruntergeht (Verengerung der Nierenarterie).

8. Die Filtrationshypothese lässt es im Unklaren, weshalb mit dem Wassergehalte des Blutes und mit seinem Gehalte an „harnfähigen" Substanzen die Secretionsgeschwindigkeit wächst.

Diese zahlreichen Bedenken können, so scheint es, umgangen werden, wenn man für die Nieren, im Anschlusse an die bei allen übrigen Drüsen gemachten Erfahrungen, folgende Annahmen zulässt:

1. Wie in allen übrigen Drüsen, so beruht auch in der Niere die Absonderung auf einer activen Thätigkeit besondrer Secretionszellen.

2. Als solche fungiren erstens die in einfacher Lage die Gefässschlingen des Malpighi'schen Knäuels überdeckenden Zellen, welche die Aufgabe haben, Wasser und diejenigen Salze des Harnes abzusondern, welche überall im Organismus die Begleiter des Wassers sind, wie Kochsalz u. s. f.

3. Ein andres System von Secretionszellen, die gewundenen Schläuche und die breiten Schleifentheile bekleidend, dient der Absonderung der specifischen Harnbestandtheile; unter Umständen wird gleichzeitig mit diesen ebenfalls eine gewisse Wassermenge secernirt.

4. Der Grad der Thätigkeit der beiderlei Secretionszellen wird bestimmt:

a) durch den Gehalt des Blutes an Wasser resp. festen Harnbestandtheilen;
b) durch die Blutgeschwindigkeit in den Nierencapillaren, sofern von der letzteren die Versorgung der betreffenden Zellen theils mit dem für sie bestimmten Absonderungsmaterial, theils mit Sauerstoff abhängt.

3. Die grosse Veränderlichkeit der Zusammensetzung des Harnes erklärt sich aus den Schwankungen in der Absonderungsthätigkeit der beiderlei Zellen, deren relatives Verhältniss in breiten Grenzen wechselt.

SECHSTES CAPITEL.

Einfluss des Nervensystems auf die Harnabsonderung.

Dass die Harnabsonderung in so weit unter dem Einflusse des Nervensystems steht, als Druck und Geschwindigkeit des Blutstromes in der Niere durch dasselbe beherrscht werden, ist in dem vierten Capitel ausreichend gezeigt worden. Ob es aber auch directe specifische Secretionsnerven gebe, ist eine heute von den meisten Seiten verneinte Frage. Gewisse noch unklare Erscheinungen machen eine ausführlichere Besprechung derselben nothwendig.

Fest steht seit CL. BERNARD, dass nach Stichverletzung gewisser Gegenden des verlängerten Markes Vermehrung der Harnsecretion eintritt, die in der Regel, aber nicht ausnahmslos, von dem Auftreten von Zucker im Harne begleitet ist. Die Bedingungen, unter welchen Zucker mit der Harnfluth erscheint oder ausbleibt, sind noch nicht sicher ermittelt. CL. BERNARD[1] machte sie von dem Orte der Verletzung in folgender Weise abhängig:

„Quand on pique sur la ligne médiane du plancher du quatrième ventricule, exactement au milieu de l'espace compris entre l'origine des nerfs acoustiques et l'origine des nerfs pneumogastriques, on produit à la fois l'exagération des deux sécrétions hepatique et renale; si la piqûre atteint un plus haut, on ne produit très souvent que l'augmentation dans la quantité des urines, qui sont alors souvent chargées de matières albuminoides; au dessous du point précédemment signalé, le passage du sucre seulement s'observe et les urines restent troubles et peu abondantes. Il nous a donc paru, qu'il pouvait y avoir possibilité de distinguer là deux points correspondants, l'inférieur à la secretion du foie, le supérieur à celle du rein. Seulement comme ces deux points sont très rapprochés d'un de l'autre, il arrivera le plus souvent, qu'en traversant la région où ils se trouvent, d'une manière oblique, et c'est là le cas le plus frequent, on les blesse tous deux ensemble et que l'on produise les deux effets simultanément; de sorte que l'animal est à la fois diabétique et polyurique."

---

1 CL. BERNARD, Leçons de physiologie. I. p. 339. 1835.

Allein ECKHARD[1] konnte bei Verfolgung der Beobachtungen BERNARD's zu einem so bestimmt definirbaren Zusammenhang zwischen dem Orte der Verletzung und dem Auftreten reiner oder von Zuckerharnen begleiteter Polyurie nicht gelangen; zuckerfreie Hydrurie kam ihm überhaupt bei Kaninchen sehr selten vor (IV, 163).

Dagegen beobachtete ECKHARD, dass bei Kaninchen (VI, 61—80), aber nicht bei Hunden (VI, 190), durch Reizung gewisser Stellen des kleinen Gehirns, vor Allem desjenigen Lappens des Wurmes, welcher bei der Ansicht von hinten unmittelbar auf dem verlängerten Marke aufliegt, Hydrurie mit Melliturie sich erzeugen lasse, wenn die Reizung mechanisch oder chemisch (Eisenchlorid, Essigsäure, Kali causticum, Argentum nitricum) oder durch einen constanten Strom geschieht, dass dagegen reine Hydrurie auftritt, wenn jene Eingriffe nach vorgängiger Durchschneidung der Lebernerven oder wenn sie sehr oberflächlich geschehen.

Wie experimentell Hydrurie erzeugt werden kann, so tritt auch pathologisch reine Polyurie (Diabetes insipidus) bei Heerderkrankungen im Bereiche des verlängerten Markes (entzündlichen Processen, Tumoren u. s. f.), nach Commotio cerebri, bei epileptischen und hysterischen Krampfanfällen auf.[2]

Aus allen diesen Beobachtungen geht so viel mit Sicherheit hervor, dass Seitens der Centralorgane eine Steigerung der Wasserabsonderung in der Niere herbeigeführt werden kann, auch ohne dass gleichzeitig Zucker im Harne erscheint.[3]

Auf welchem Wege und auf welche Art geschieht nun die Einwirkung jener Centraltheile auf die Harnabsonderung?

Die Hydrurie scheint nicht abhängig von irgend welchen allgemeinen Wirkungen in dem Körper, sondern von Einwirkungen auf die Niere, denn bei einseitigen Verletzungen des verlängerten Markes tritt sie nicht in beiden Nieren gleichmässig, sondern auf der Seite der Verletzung schwächer, auf der gesunden Seite stärker auf (IV, 171). Man ist also auf die zu den Nieren tretenden Nerven als Vermittler hingewiesen.

Da Durchschneidung des Splanchnicus ebenfalls Polyurie erzeugt

1 ECKHARD's öfter zu citirende Arbeiten befinden sich in seinen Beiträgen zur Anat. u. Physiol. IV. S. 1—32 und S. 153—193. 1869; V. S. 147—178. 1870; VI. S. 1—18 und 51—94. 1872. Der Kürze halber werde ich in dem Texte des vorliegenden Capitels bei den künftig nothwendig werdenden Citaten nur Band und Seitenzahl mit römischen resp. deutschen Ziffern in Klammern anführen.

2 Vgl. die Zusammenstellung von W. EBSTEIN im Deutsch. Arch. f. klin. Med. XI. S. 344. 1872.

3 Die Lehre von dem künstlichen Diabetes wird in einem andern Theile dieses Werkes bei Gelegenheit der Glycogenbildung in der Leber abgehandelt.

(s. oben Cap. IV), liegt die Annahme nahe, dass die Stichverletzung des verlängerten Markes die für die Nierengefässe bestimmten Splanchnicusfasern lähme. Allein hiergegen spricht nach ECKHARD schon der Charakter der durch Trennung der Splanchnici und der durch den Markstich hervorgerufenen Hydrurie. Denn beide haben einen verschiednen zeitlichen Verlauf. Die Splanchnicus-Hydrurie steigt bald zu einem mässigen Maximo an und hält sich auf diesem längere Zeit, jedenfalls mehrere Stunden. Der Stichhydrurie geht zuerst eine mehr oder weniger starke Herabsetzung der Absonderung vorauf, und zwar bei einseitigem Stich beiderseitig (IV, 181), darauf steigt sie schnell zu einem höheren Maximo an und sinkt schnell wieder herab. Vollständig schlagend beweist die Unabhängigkeit der Stichhydrurie von dem Splanchnicus der von ECKHARD durch zahlreiche Versuche erhärtete Umstand, dass der Stich bei einseitiger Durchschneidung des Splanchnicus die schon durch Trennung des Nerven vermehrte Secretion von Neuem in die Höhe treibt. Ja ECKHARD fand den Stich auch noch wirksam, wenn ausser dem Splanchnicus die übrigen Nierennerven, so weit sie anatomisch erreichbar sind (s. oben S. 313 die anatomische Beschreibung nach NÖLLNER) und alle andern Nervenbahnen, von denen irgend ein Zusammenhang mit den Nieren vermuthet werden konnte, durchschnitten worden waren (Phrenicus, Vagus, Zweige vom ersten Brustganglion zum Vago-Sympathicus des Hundes, Zweige vom Plex. hypogastricus zum Bauchgeflecht, Exstirpation des Gangl. coeliacum, der hinter der Nebenniere liegenden Ganglien und der übrigen Ganglien des Grenzstranges, V, 150).

Wenn diese Beobachtungen richtig sind, und bei der Genauigkeit, mit welcher ECKHARD sie in grosser Zahl anstellte, lässt sich wohl kaum daran zweifeln, — so bleibt Nichts übrig, als entweder die Annahme, dass die nach Trennung jener Nervenbahnen von dem verlängerten Marke aus herstellbare Secretionssteigerung einer Steigerung des Aortendruckes ihren Ursprung verdankt, oder die Voraussetzung, dass von der Aorta her mit der Nierenarterie Nerven in das Innere der Drüse gelangen, welche sich wegen ihrer Feinheit der Präparation entziehen.

Die erstere Annahme hat ECKHARD wenigstens bezüglich der durch Verletzung des Wurmes bei Kaninchen herstellbaren Hydrurie geprüft und ist dabei zu negativen Resultaten gekommen: der Aortendruck war während der Secretionssteigerung nicht höher, als vor der centralen Verwundung (VI, 86). Deshalb entscheidet er sich für die zweite Annahme solcher heimlicher Nervenbahnen, die in der That kaum zu umgehen sein wird.

Welcher Art aber sollen diese Nerven sein? ECKHARD hält dieselben für specifische Absonderungsnerven, deren Verlauf nach der Medulla oblongata hin er durch systematische Rückenmarksdurchschneidungen zu ermitteln sucht. Seine schliessliche Ansicht geht dahin, dass in dem Hirn, und zwar wahrscheinlich in dem verlängerten Marke, ein Secretionscentrum für die Niere gelegen sei, von welchem aus Fasern abwärts zum Brusttheile des Rückenmarkes gelangen, um hier durch gewisse Brustnerven auszutreten, mit sympathischen Fäden zur Brustaorta zu ziehen und diese bis zur Nierenarterie zu begleiten.

Aber die Beobachtungen ECKHARD's, welche zu jener Vorstellung führten, sind zum grössten Theile einer andern Deutung fähig. Wenn, wie ECKHARD gefunden, nach hoher Durchschneidung des Markes die Nierenabsonderung aufhört, so ist darin nur eine Folge der Herabsetzung des Aortendruckes zu sehen, wie bereits USTIMOWITSCH[1] gezeigt. ECKHARD wendet zwar gegen diese Erklärung ein, dass durch Reizung des untern Rückenmarksabschnittes die Absonderung nicht wieder hervorgerufen werden könne, trotzdem dass der Arteriendruck wieder erheblich ansteige, aber dieses Verhalten ist sehr erklärlich, weil durch die Rückenmarksreizung die Nierengefässe vermittelst der auf der Bahn des Splanchnicus verlaufenden Fasern verengt werden und dadurch die Aortendrucksteigerung für die Niere natürlich unwirksam gemacht wird. Kommt man diesem Absonderungshemmniss durch die Trennung der Nierennerven zuvor, so führt Reizung des Rückenmarkes entsprechend der Aortendrucksteigerung eine sehr erhebliche Secretionsbeschleunigung herbei.[2] Es ist also nicht nöthig, mit ECKHARD seine negativen Reizerfolge in der Anwesenheit eines besondern die Harnabsonderung hemmenden Systems von Nierennerven neben den die Secretion unterhaltenden Fasern innerhalb des Markes zu suchen; die Aenderung des Nierenblutlaufes reicht zur Erklärung vollständig aus.

Obschon sich nun die Erfolge der Durchschneidung des Markes und der Splanchnici, wie die Folgen der Reizung dieser Theile sämmtlich aus ihren Wirkungen auf die Circulation in den Nieren erklären, so bleiben doch zwei Thatsachen vorläufig unerledigt und bedürfen weiterer Untersuchung, durch welche ECKHARD die Annahme specifischer Secretionsnerven unterstützt.

Erstens gelang es ihm zwei Mal bei Hunden, deren Harnsecretion

1 C. USTIMOWITSCH, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Math.-phys. Cl. 1870. 12. Dec. Vgl. bes. S. 441.
2 GRÜTZNER, Arch. f. d. ges. Physiol. XI. S. 380. 381. Vers. VIII. u. IX.

nach Durchschneidung des Rückenmarkes 1½—2½ Stunden unterbrochen gewesen war, durch mechanische (aber nicht electrische) Reizung des untern Markabschnittes von Neuem mehr oder weniger ergiebige Absonderung hervorzurufen. Vielleicht ist hier an eine mässige Erregung der Vasomotoren zu denken, welche genügte, den Blutdruck bis zu der für die Harnabsonderung erforderlichen Höhe von ca. 50 Mm. in der Aorta zu steigern, ohne die Nierengefässe völlig zu schliessen.

Zweitens gehört hierher die schon oben erwähnte Wirksamkeit des Stiches in das verlängerte Mark nach Durchtrennung sämmtlicher präparirbarer Nierennerven, die auf in den Gefässwänden verlaufende Nerven hinweist. Aber diese brauchen nicht specifische Absonderungsnerven zu sein, sondern können gefässerweiternde Nerven sein, welche durch den Stich erregt werden. Damit stimmt der Charakter der hierbei auftretenden Polyurie überein, von welcher Eckhard betont, sie sei in ihrem zeitlichen Verlaufe durchaus einer Reizerscheinung ähnlich: sofern sie schnelles Ansteigen bis zu einem hohen Maximo und schnelles Sinken zeige.

Dass auch die letzterwähnten beiden Beobachtungen bei genauerer Erforschung ihrer Bedingungen sich als von dem Blutlaufe in den Nieren und nicht von specifischen Absonderungsnerven abhängig erweisen werden, wird sehr wahrscheinlich, wenn man Erfahrungen zu Hülfe nimmt, welche schon vor langer Zeit von Bidder[1] an Fröschen gemacht worden sind. Es gelang ihm, eine grössere Anzahl von Thieren nach gänzlicher Zerstörung des Rückenmarkes vom 2. Wirbel ab viele Wochen lang am Leben zu erhalten, nach Zerstörung von Rückenmark und Hirn (mit Schonung des verlängerten Markes) bis zu 5 Tagen. Bei solchen Thieren dauerte die Harnabsonderung trotz jener Zerstörungen fort, — zum Beweise, dass die Nierenthätigkeit auch ohne einen specifischen Einfluss der grossen Nervencentren zu Stande kommen kann.

1 F. Bidder, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1844. S. 376.

ANHANG.

Einige Bemerkungen über Albuminurie.

Wenn das Auftreten von Eiweiss in dem Harne auch nur ausnahmsweise unter normalen Verhältnissen beobachtet wird, so sind die Bedingungen, unter denen vorübergehend Albumin in den Nieren abgesondert wird, doch interessant genug, um einer Erörterung unterzogen zu werden.

LEUBE[1] hat kürzlich mitgetheilt, dass geringe Mengen von Eiweiss im Harne völlig gesunder Menschen auftreten können. Eine Prüfung von 119 Soldaten ergab in 16 Procent der Fälle Eiweissgehalt im Mittagsurin nach anstrengendem Marsche, in 5 Procent der Fälle im Morgenharn, ohne dass irgend welche pathologischen Zustände der Nieren sich constatiren liessen.

Wie zuerst BERZELIUS[2] beobachtete und später CL. BERNARD[3], STOCKVIS[4], J. C. LEHMANN[5] u. A. bestätigten, geht Hühnereiweiss, welches in das Blut oder unter die Haut gespritzt oder in ungekochtem Zustande in grösserer Menge in den Magen (BERNARD, STOCKVIS) gebracht wird, mit Leichtigkeit in den Harn über, und zwar nach NUSSBAUM (vgl. oben Viertes Capitel II, 3, b) durch die Gefässknäuel. Da die Wandungen der letzteren für Serumeiweiss unter normalen Verhältnissen undurchgängig sind, ist ihre Durchlässigkeit für Hühnereiweiss im hohen Maasse auffallend. RUNEBERG[6] sucht den Grund in der leichteren Filtrirbarkeit des letzteren, welche er durch Versuche mit todten thierischen Membranen[7] festgestellt. Allein wenn es richtig ist, was übereinstimmend STOCKVIS und J. C. LEHMANN versichern, dass mit dem Harne nicht selten erheblich mehr Eiweiss ausgeschieden wird, als in das Blut eingespritzt worden ist, dürfte jene einfache Erklärung schwerlich zureichend sein.

Bei Weitem am Interessantesten ist diejenige Albuminurie, welche bei Circulationsstörungen in den Nieren, sowohl nach Hemmung des

1 LEUBE, Arch. f. pathol. Anat. LXXII. S. 145. 1878.
2 Ich finde diese Angabe bei mehreren Autoren ohne näheres Citat.
3 CL. BERNARD, Leçons sur les propriétés physioloques et les alterations pathologiques des liquides de l'organisme. II. Cinquième leçon. 1859.
4 STOCKVIS, Recherches expérimentales sur les conditions pathogeniques de l'albuminurie. Bruxelles 1867.
5 J. C. LEHMANN, Arch. f. pathol. Anat. XXX. S. 593. 1864.
6 RUNEBERG, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXIII. S. 28. 1879.
7 Derselbe, Arch. d. Heilk. XVIII. S. 39—53. 1878.

arteriellen Blutzuflusses, als bei Erschwerung des venösen Abflusses, zu Stande kommt. Sowohl über den Ort, als die näheren Bedingungen der Eiweissausscheidung unter jenen Umständen herrschen die grössten Meinungsverschiedenheiten. Einzelne sehen die Harncanälchen[1], die Mehrzahl die MALPIGHI'schen Knäuel als Durchtrittsstelle des Eiweiss an. Die Meisten sehen den Grund in einer abnormen Drucksteigerung innerhalb der Nierengefässe, RUNEBERG[2] in einer abnormen Druckherabsetzung. Tot capita, tot sensus!

Die interessanten Beobachtungen RUNEBERG's über Filtration von Eiweisslösungen sind von ihm selbst und andern Forschern in Beziehung zu den Theorieen der Albuminurie gesetzt worden; deshalb ist es nothwendig, einen Augenblick auf dieselben einzugehen, wenigstens auf die für das Folgende wichtigen Resultate. RUNEBERG findet: 1. dass eine Membran, welche unter constantem Drucke Eiweisslösung filtrirt, mit der Zeit eine immer grössere Dichtigkeit bekommt, so dass die Filtrationsgeschwindigkeit sinkt; die Durchlässigkeit für das Eiweiss nimmt schneller ab, als die Durchlässigkeit für Wasser, der Procentgehalt des Filtrates an Eiweiss geht also herunter. 2. Wird die Membran eine Zeit lang vom Drucke entlastet, so filtrirt sie, wenn der frühere Druck wieder einwirkt, anfangs schneller als vor der Entlastung; die Geschwindigkeit sinkt mit der Zeit wieder ab. 3. RUNEBERG behauptet weiter, dass für Eiweiss Membranen bei höherem Druck weniger permeabel seien, als bei niedrigerem Druck. Dieser wichtige Punct bedarf einer Beleuchtung durch ein Zahlenbeispiel, da meiner Ansicht nach RUNEBERG's Ergebnisse etwas anders aufzufassen sind, als R. selbst sie auffasst. Pferdeblutserum von 8,4 % Eiweissgehalt wurde durch Schafdarm filtrirt; zu den RUNEBERG'schen Ziffern füge ich die Berechnung der absoluten filtrirten Eiweissmengen.

	Druck in Cm. Wasserhöhe	Menge des Filtrates pro □Cm. und Stunde	Procentgehalt des Filtrates an Eiweiss	Absolute filtrirte Eiweissmenge pro □Cm. und Stunde	Bemerkungen
1.	100	472	8	37,76	Beginn des Versuchs.
2.	100	90	6,54	5,88	Nachdem die Membran 3 Stunden unter gleichem Druck gestanden.
3.	10	24	7,8	1,87	Nach 2stündiger Einwirkung des geringeren Druckes.
4.	10	14	6,84	0,95	Am nächsten Morgen, nachdem die Membran die ganze Nacht unter 10 Cm. Druck gestanden.
5.	40	25	5,2	1,30	
6.	100	30	3,84	1,15	
7.	100	29	3,88	1,12	Am nächsten Morgen.
8.	40	16	4,52	0,72	
9.	10	8	6,54	0,52	

1 z. B. SENATOR, Arch. f. pathol. Anat. LX. S. 23. — BARTELS, v. Ziemssen's Handbuch der spec. Pathologie. IX. (1) S. 41. 1875.

2 RUNEBERG, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXIII. S. 13 u. fg. 1878.

Der Vergleich von 1. und 2. oder 3. und 4. ergiebt ohne Zweifel die Richtigkeit des RUNEBERG'schen Satzes, dass bei constantem Drucke die Durchlässigkeit der Membran für Wasser und in noch höherem Maasse für Eiweiss abnimmt. Vergleicht man weiter 4. 5. 6. oder 7. 8. 9., so ist das zweifellose Resultat, dass bei höherem Drucke mehr Eiweiss durchgeht, als bei niederem Drucke, wie ein Blick auf die letzte von mir berechnete Columne lehrt. Nur die Eiweissziffer bei No. 6 macht eine Ausnahme. Wenn RUNEBERG umgekehrt das Gesetz aus seinen Zahlen ableitet und in der Theorie der Albuminurie verwerthet, dass Membranen bei geringerem Drucke für Eiweiss permeabler seien, als bei höherem, so hat er sich dabei durch die Procentgehalte des Filtrates an Eiweiss bei den verschiedenen Druckgraden leiten lassen. Allein dass der Procentgehalt bei höherem Drucke geringer ist, sagt nichts weiter, als dass die Filtrationsmenge des Wassers mit steigendem Drucke schneller zunimmt, als die des Eiweisses. Mit andern Worten lassen sich also die von RUNEBERG ermittelten Thatsachen in folgender Weise ausdrücken: Bei steigendem Drucke geht durch thierische Membranen bei Filtrationen von Eiweisslösungen sowohl mehr Eiweiss, als mehr Wasser; der Eiweissstrom wächst aber langsamer als der Wasserstrom, so dass der Procentgehalt des Filtrates an Eiweiss mit steigendem Druck abnimmt.

Treten wir nun der Albuminurie bei Circulationsstörungen in der Niere näher, so hat zunächst starke Verengerung oder Verschluss der Nierenarterie selbst während kurzer Zeit bei der darauf folgenden Wiedereröffnung Eiweissharnen zur Folge[1].

Aus OVERBECK's Versuchen geht hervor, dass nach Wiedereröffnung der auch nur 1½ Minuten verschlossenen Arterie die Harnabsonderung nur langsam wieder ansteigt; zunächst bleibt sie kürzere oder längere Zeit, selbst bis gegen ¾ Stunden ganz aus, wenn sie wieder beginnt, wird anfangs viel Eiweiss entleert, das aber, während der zuerst spärliche Harn mit der Zeit reichlicher fliesst, allmählich abnimmt.

Die Ursache der Eiweissabsonderung ist HERMANN geneigt, in einer übermässigen Steigerung des Blutdruckes zu suchen, welche nach Wiedereröffnung der Arterie dadurch herbeigeführt wird, dass während der Blutstromshemmung innerhalb der Capillaren Blutkörperchen sich zusammenballen und dadurch ungewöhnliche Widerstände für den Blutstrom entstehen sollen. Allein diese Hypothese ist ein offenbarer Nothbehelf, für welchen alle Erweise mangeln. LITTEN fand selbst nach längerer Compression der Nierenarterie bei Wiedereröffnung das gesammte Stromgebiet überall für das Blut in normaler Weise durchgängig.

1 MAX HERRMANN, Sitzgsber. d. Wiener Acad. Math.-phys. Cl. LXV. 1861. Vgl. Vers. 1—5.

2 R. OVERBECK, Ebenda. XLVII. (2) S. 189 u. fg. 1863.

RUNEBERG sucht den Grund der Albuminurie in dem für einige Zeit verminderten oder aufgehobenen Druck innerhalb der Glomeruli. Mir scheint jedoch diese Deutung nach RUNEBERG's eignen Versuchen aus mehreren Gründen unstatthaft. Denn erstens haben die von ihm benutzten Membranen völlig andere Filtrationseigenschaften als die Glomeruluswandungen, wie daraus hervorgeht, dass erstere Hämoglobin mit grosser Leichtigkeit filtrirten, während in den Nieren das Hämoglobin nach PONFICK nicht durch die Glomeruli geht, sondern von den Epithelien der Harncanälchen abgesondert wird. Zweitens besagen RUNEBER'G Versuche gar nicht, dass bei geringerem Drucke mehr Eiweiss durch die Membranen durchgeht (s. oben), sondern die durchgehende Albuminatmenge nimmt mit sinkendem Drucke ab. Wenn drittens sich RUNEBERG auf seine Erfahrung beruft, dass thierische Häute nach vorgängiger Entlastung von Druck bei neuer Belastung für Wasser wie für Eiweiss permeabler sind als vorher, so zeigen die Beobachtungen an der Niere ganz andre Verhältnisse. Denn in der ersten Zeit nach der Arterieneröffnung sind die Knäuel für Wasser gar nicht permeabel, d. h. die Secretion stockt ganz, und diese Unterbrechung dauert unter Umständen bis gegen $^3/_4$ Stunden fort; nach Wiederbeginn nimmt die Secretionsmenge allmählich zu. Bei den Filtrationsversuchen aber ist die Filtrationsmenge zu Beginn am Grössten und nimmt allmählich ab. Die Membran verliert also mit der Zeit an Permeabilität sowohl für Wasser als für Eiweiss, während durch die Wandung der Glomeruli mit der Zeit mehr und mehr Wasser — natürlich bis zu einer gewissen Grenze — abgesondert wird. Der physikalische Versuch und der physiologische Vorgang sind also grundverschiedne Erscheinungen, die nicht mehr als eine oberflächliche äussere Aehnlichkeit mit einander gemein haben.

Bevor eine Deutung der unter den obigen Umständen eintretenden Albuminurie versucht wird, ist es nothwendig zu erwähnen, dass Eiweiss auch bei Hemmungen des Blutabflusses aus der Nierenvene regelmässig in den Harn übergeht. Unter diesen Umständen steigt der Druck in den Knäueln an; die grosse Mehrzahl sieht in dieser Drucksteigerung die Ursache des Eiweissdurchtrittes, RUNEBERG in einer angeblich in den Knäueln stattfindenden Druckverminderung, deren Wirkung noch dadurch steige, dass gleichzeitig jede venöse Stauung eine Harnstauung in den Canälchen oberhalb der Grenzschicht und damit eine Abnahme des Druckunterschiedes zwischen dem Gefässinhalte und dem Inhalte der Harncanälchen bedinge. Aber von einer absoluten Druckabnahme in den Knäueln kann bei venöser

Stauung nicht die Rede sein, und wenn sie selbst vorhanden wäre, würde sie, wie ich die Zahlen in RUNEBERG's Filtrationsversuchen lese, einen Eiweissdurchtritt nicht erklären können, da vorher die Permeabilität der Knäuelwandungen für Eiweiss gleich Null war, und nach RUNEBERG's Versuchen bei geringem Drucke weniger Eiweiss filtrirt als bei höherem, wenn auch der Procentgehalt des Filtrates an Eiweiss steigt.

Dass eine durch vermehrte arterielle Blutzufuhr herbeigeführte Drucksteigerung innerhalb der Knäuel zur Albuminurie führen könne, ist wenigstens für den Normalzustand der Nieren nicht wahrscheinlich. Zwar gab H. MEYER[1] an, dass nach Unterbindung der Aorta unterhalb der Nierenarterien der Harn eiweisshaltig werde, allein FRERICHS[2] kam zu einem negativen Resultate und fand Eiweiss im Harne nur dann, wenn mit der Aortenligatur die Exstirpation einer Niere verbunden wurde. Da aber PH. MUNK[3] auch unter diesen Umständen das Eiweiss nur vorübergehend im Harne antraf, scheint sein Uebergang nur Folge vorübergehender Störungen durch die eingreifende Operation gewesen zu sein.

Ueberlegt man, welche Umstände der Hemmung der Zufuhr von Arterienblut und der Hemmung der Abfuhr von Venenblut gemeinsam sind, so ist es die Abnahme der Stromgeschwindigkeit in der Niere. Wie ich früherhin wahrscheinlich gemacht habe, dass sie es sei, vor welcher die Absonderungsgeschwindigkeit des Harnes abhängt, so scheint es mir auch in Bezug auf die Albuminurie am Wahrscheinlichsten, dass sie immer dann eintritt, wenn die Blutgeschwindigkeit in der Niere unter diejenige Grenze sinkt, welche für die normale Ernährung der Knäuelepithelien nothwendig ist. Schon eine kurze Unterbrechung der arteriellen Zufuhr genügt, um sie ihre Function für längere Zeit ganz einstellen zu lassen, d. h. Stockung der Absonderung herbeizuführen. Sie sind also bezüglich ihrer normalen Eigenschaften ungemein empfindlich gegen jede Vorenthaltung des Blutes. Zwischen dem Zustande, in welchem sie normal fungiren, und demjenigen, in welchem sie ihre Function ganz einstellen, giebt es ein Zwischenstadium, in welchem sie statt des normalen Absonderungsproductes ein eiweisshaltiges liefern. In diesen Zustand gerathen sie jedes Mal bei zu langsamem Blutstrome oder nach zeitweiliger, wenn auch kurzer Unterbrechung desselben; bei Wieder-

1 H. MEYER, Arch. f. physiol. Heilk. III. S. 119. 1844.
2 FRERICHS, Die Bright'sche Nierenkrankheit und deren Behandlung. S. 277. Braunschweig 1851.
3 PH. MUNK, Berl. klin. Wochenschr. 1864. No. 34. S. 333.

herstellung des normalen Blutlaufes schwindet die Störung in nicht langer Zeit. Bei längerer Abklemmung der Nierenarterie hat RIBBERT[1] die Epithelzellen hochgradig verändert gesehn: jede Zelle springt als hoher Buckel in das Lumen der Kapsel vor.

So würde sich leicht die vorübergehende Albuminurie bei Erstickungsanfällen und bei Strychninintoxication erklären, denn bei starker Dyspnoe tritt unter meist völligem Versiegen der Harnabsonderung hochgradige Verengerung der Nierenarterie ein; ähnlich der von OVERBECK durch zeitweilige Obturation des rechten Herzens herbeigeführte Uebertritt von Eiweiss, weil für die Zeit der Circulationsunterbrechung die Blutzufuhr zu den Nieren auf ein Minimum sinkt u. s. f.

Möglicher Weise hängt es damit auch zusammen, dass bei Harnstauung nicht selten Albuminurie beobachtet worden ist. Denn wenn nach LUDWIG's wichtigen Nachweisen mit jeder stärkeren Harnstauung auch Erschwerung des Blutabflusses durch die Nierenvenen verbunden ist, so verknüpft sich damit nothwendiger Weise auch Verlangsamung des Blutstromes in den Knäueln. Indess kommt bei der Harnstauung noch ein andrer Umstand in Betracht, der, bisher nicht gewürdigt, doch alle Beachtung zu verdienen scheint. Während nämlich im Normalzustande die Oberfläche des Gefässknäuels unmittelbar der Innenfläche der Kapsel anliegt und die von den Knäueln abgesonderte Flüssigkeit in dem Maasse, als sie entsteht, durch die Harncanälchen abfliesst, so dass es zu keiner wesentlichen Flüssigkeitsansammlung innerhalb der Kapsel kommt, wird bei der Harnstauung der Knäuel von der Kapsel durch die sich stauende Flüssigkeit abgedrängt. Dadurch ist die Möglichkeit zur Etablirung eines Diffusionsstromes zwischen dem Blute in den Knäuelgefässen und der Aussenflüssigkeit gegeben, welcher im Normalzustande nicht vorkommen kann, weil es keine wesentlichen Mengen von Aussenflüssigkeit giebt. Diese abnormen Verhältnisse ändern aber, wie ich aus bestimmten Erfahrungen weiss, die Eigenschaften der Knäuelepithelien. Während letztere z. B. im Normalzustande durchaus kein indigschwefelsaures Natron aufnehmen, wie ja ihre völlige Farblosigkeit bei Ueberschwemmung des Blutes mit jenem Pigmente beweist, tritt an ihnen blaue Färbung auf, wenn man zuerst starke Absonderung blauen Harnes einleitet und darauf durch längere Schliessung des Ureters Rückstau des Harnes in die Kapsel herbeiführt. Dass die Färbung der Knäuelwandung nur auf diesem Rückstau beruht, lässt sich auf das Sicherste beweisen, denn sie beschränkt sich auf denjenigen Theil des Knäuelumfanges, welcher nahe dem Uebergange der Kapsel in das Harncanälchen gelegen ist, während die anderseitige Hälfte des Knäuels vollständig farblos bleibt. Werden die Epithelien aber bei der Harnstauung für Indigblau imbibirbar, so scheint damit eine Aenderung ihrer normalen Beschaffenheit erwiesen, welche leicht zu anderweitigen Anomalieen Veranlassung geben kann.

---

1 RIBBERT, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1879. S. 838.

Doch habe ich mich vielleicht schon zu weit auf das mir ferne liegende Gebiet pathologischer Verhältnisse gewagt. Dass unter abnormen Bedingungen, bei schwereren Structurveränderungen des Nierenparenchyms, noch aus vielerlei andern Gründen als den oben besprochenen Albuminurie eintreten könne, liegt auf der Hand. Wo sie aber ohne solche ernsteren anatomischen Läsionen als vorübergehende Erscheinung auftritt, scheint mir in der Mehrzahl der Fälle eine irgendwie herbeigeführte Herabsetzung der Blutgeschwindigkeit in den Knäueln das gemeinsame Moment und deshalb auch mit Wahrscheinlichkeit die veranlassende Ursache zu sein.

SIEBENTER ABSCHNITT.

DIE MILCHABSONDERUNG.

ERSTES CAPITEL.

Morphologie der Milchabsonderung.

I. Die mikroskopischen Bestandtheile der Milch.

1. Die Milchkügelchen.

Die an Zahl bei Weitem am Meisten vorwiegenden, flüchtiger Untersuchung allein entgegentretenden mikroskopischen Gebilde der Milch sind die bereits von Leuwenhoek[1] entdeckten Milchkügelchen: Fetttröpfchen von den bekannten optischen Charakteren, deren Durchmesser weiten Schwankungen unterliegt. Die Grenzen betragen in der Kuhmilch 0,0016 – 0,01 Mm.[2]; die am Meisten vertretenen Grössen in der menschlichen Milch dürften zwischen 0,002—0,005 Mm. liegen.

Nasse[3] glaubt zwei Formen von Milchkügelchen unterscheiden zu müssen: Oelkügelchen, d. h. Tropfen flüssigen Fettes, und Rahmkügelchen, welche letztere nach seiner Beschreibung weiter nichts sind, als Tropfen in der Kälte erstarrten Fettes. Sie sind an ihrer Oberfläche weniger glatt, mehr facettirt, lösen sich schwerer in Aether, bilden sich auf dem Objectträger des Mikroskopes beim Erkalten des frisch untersuchten Milchtropfens und verlieren ihren Charakter wieder beim Erwärmen. In der That finden sich in der menschlichen Milch der Nasse'schen Beschreibung entsprechende Gebilde in freilich nur geringer Anzahl vor.

Die Oberflächenconstitution der Milchkügelchen hat seit langer Zeit Fragen veranlasst, deren einmüthige Beantwortung noch aussteht.

---

1 Leuwenhoek, Philos. Transact. IX. p. 23. 1644.
2 Fleischmann, Das Molkereiwesen. S. 206. Braunschweig 1875.
3 Nasse, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1840. S. 261.

Die bekannte Thatsache, dass in Wasser durch Schütteln fein vertheiltes Fett bald wieder zusammenfliesst, während die Fetttropfen der Milch in emulgirtem Zustande auf unbegrenzte Zeit verharren, verlangte eine Deutung, welche verschiedne Forscher in verschiednen Umständen gefunden zu haben glauben. Die Einen nehmen an, dass jedes Fetttröpfchen von einer äusserst dünnen Caseinmembran umgeben sei, Andre suchen den Grund der Emulgirung in der Constitution der Milchflüssigkeit, welche durch das nicht sowohl gelöste, als nur stark gequollene Casein eine zur Verhinderung der Confluenz der Fetttropfen ausreichende Zähigkeit erhalte.

Die Membrantheorie scheint unleugbar begünstigt durch die Entdeckung Ascherson's[1], dass Fetttröpfchen in alkalischen Eiweisslösungen sich mit einer feinen Hülle geronnenen Albuminates (Haptogenmembran) umgeben, — ein Vorgang, welcher nach von Wittich's[2] Untersuchungen darauf beruht, dass an der Grenze von Fett und Eiweisslösung ein Theil des ersteren durch das Alkali des letzteren verseift und in Folge dieser Alkalientziehung Eiweiss gefällt wird. Die Möglichkeit einer Bildung von Haptogenmembranen um die Milchkügelchen wird hierdurch allerdings eröffnet; ob sie aber wirklich stattfindet, ist durch jene Beobachtungen noch nicht erwiesen und muss im Hinblick auf die Erfahrung Kühne's[3], dass Kalialbuminatlösungen zur Bildung von Haptogenmembranen wenig Neigung zeigen, bezweifelt worden.

Eine Reihe von Forschern[4] will die Membranen der Milchkügelchen durch gewisse Behandlungsweisen unmittelbar sichtbar gemacht haben. Alle angewandten Methoden lassen aber, weil sie chemische Einwirkungen benutzen, durch welche das Casein gefällt wird, den Einwand zu, dass die dargestellten Membranen Kunstproducte seien. An Präparaten von in Alkohol erhärteten Milchdrüsen, die passend tingirt sind, sehe ich nach Behandlung mit Terpentinöl und Canadabalsam die Acini sehr oft mit runden fettfreien (das Fett ist durch das Terpentinöl gelöst) Bläschen erfüllt. Für die natürliche Präexistenz der Membranen sind aber solche Präparate durchaus nicht beweisend.

Diesen Einwand hat bereits de Sinéty[5] erhoben. Bei Behandlung ganz frischer Milch mit wässriger Lösung von Anilinroth, welches einerseits keine Albumingerinnung hervorruft, andrerseits geronnene Albuminate färbt, bemerkte er keine rothe Hülle der Milchkügelchen; beim längeren Aufbewahren der Milch traten an einer mit der Zeit immer mehr wachsenden Anzahl der Fetttröpfchen rothe Begrenzungen auf. Da sie sich aber auch an grossen, durch Confluenz entstandenen Fetttropfen bil-

---

1 Ascherson, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1840. S. 53.

2 von Wittich, De hymenogonia albuminis. Regiomonti (?). Die Jahreszahl ist nicht angegeben.

3 W. Kühne, Physiologische Chemie. S. 562. Leipzig 1868.

4 Vgl. F. Simon, Handbuch der angewandten medicinischen Chemie. I. S. 75. Berlin 1840. — J. Moleschott, Arch. f. physiol. Heilk. XI. S. 703. 1852. — Schwalbe, Arch. f. microscop. Anat. VIII. S. 269. 1872.

5 De Sinéty, Arch. de physiol. 1874. p. 479.

den, können sie nur auf eine erst in der entleerten Milch nach einiger Zeit auftretende, nicht auf eine in der frischen Milch bereits bestandene Albuminatfällung an der Grenze des Fettes bezogen werden.

Wenn hiernach in der frischen Milch Haptogenmembranen um die Fetttropfen nicht sichtbar gemacht werden können, so hat eine Reihe anderer Forscher aus gewissen chemischen Erscheinungen trotzdem auf ihre Existenz schliessen zu dürfen gemeint. Zuerst meines Wissens Henle[1]. Die grössere Leichtigkeit, mit welcher die Milchkügelchen nach Behandlung der Milch mit concentrirter Essigsäure zu umfangreicheren Fetttropfen zusammenfliessen, der geringere Widerstand, welchen sie der Lösung durch Aether nach vorgängigem Zusatz von Essigsäure, kaustischen oder kohlensauren Alkalien, phosphorsaurem oder schwefelsaurem Natron[2] entgegensetzen, führt mit Nothwendigkeit zu der Annahme, dass unter gewöhnlichen Umständen irgend ein durch jene chemischen Agentien zu beseitigendes Hinderniss die Confluenz resp. die Löslichkeit der Fetttröpfchen erschwert. Damit ist aber doch noch nicht gesagt, was Henle und viele Andre aus jenen Erfahrungen schlossen, dass dieses Hinderniss in Eiweisshüllen um die Fetttropfen bestehen müsse. Uebrigens ist der Widerstand der letzteren gegen den Aether durchaus kein absoluter: bei Einwirkung grosser Mengen von Aether auf kleine Milchmengen lösen sich die Fetttropfen vollständig auf.

Die Unzulänglichkeit der Beweise für die Caseinmembranen hat nun andre Forscher bewogen, den Grund für die Haltbarkeit der Milchemulsion in der Constitution der Zwischenflüssigkeit zu suchen. Die Annahme von Donné[3], dass das Casein nur zum Theil gelöst, zum andern Theile in feinkörnigem oder schleimig gequollenem Zustande in der Milch enthalten sei, schien eine unwiderlegliche Stütze in den Beobachtungen von Zahn[4] gefunden zu haben, nach welchen bei Filtration von Milch durch Thonzellen ein caseinfreies Filtrat erhalten wird. Allein Soxhlet[5] hat gezeigt, dass in wässriger Lösung durch Thonzellen leicht filtrirbares Kalialbuminat seine Filtrirbarkeit verliert, wenn in der Lösung Fett emulgirt wird. Es liegt also die Möglichkeit vor, dass das Milchcasein nur durch das Milchfett an dem Durchgange durch poröse Thonwände verhindert wird.

Am Entschiedensten ist gegen die Annahme wirklicher Lösung des Caseins und für die Annahme einer blossen hochgradigen Quellung Kehrer[6] eingetreten. Die Milchkügelchen seien nach Ausweis des Mikroskopes nicht frei gegen einander verschiebbar, sondern durch ein freilich unsichtbares Bindemittel in ihrer relativen Lage gegen einander so fixirt, dass bei Strömungen ganze Gruppen fortgeschwemmt würden, ohne ihre gegenseitigen räumlichen Beziehungen zu ändern. Das Bindemittel, durch Zusatz coagulirender Agentien unter der Gestalt zahlreicher kleiner, in eine zarte schwach lichtbrechende Substanz eingebetteter Körnchen sicht-

---

1 Henle, Froriep's Notizen. XI. S. 35. 1839. — Allgemeine Anatomie. S. 942. Braunschweig.

2 Lehmann, Physiologische Chemie. I. S. 394. 1850.

3 Al. Donné, Cours de microscopie. p. 361. Paris 1844.

4 Zahn, Arch. f. d. ges. Phys. II. S. 598. 1866.

5 Soxhlet, Journ. f. pract. Chemie. VI. S. 38. 1842.

6 Kehrer, Arch. f. Gynäcologie. II. S. 1. 1871.

bar zu machen, sei Nichts als eine aus schleimig gequollenem Casein bestehende „Interglobularsubstanz". Ich bin aber ausser Stande, in ganz frischer, der menschlichen Brustdrüse entnommener Milch (ich spreche nicht von dem Colostrum, in welchem die Verhältnisse anders liegen) die von KEHRER beschriebenen Erscheinungen des Aneinanderhaftens zu bemerken. Sie treten erst auf, wenn Milch einige Zeit gestanden hat und sind deshalb wohl eine erste Andeutung der beginnenden Gerinnung.

Gleichwohl scheint es zweifellos, dass das Casein es ist, welches die Emulgirung der Milchfette bedingt. Wenn ich nach der ZAHN'schen Filtrationsmethode caseinfreies Milchserum herstelle, in welchem das Serumalbumin der Milch noch gelöst ist, gelingt es schlechterdings nicht, Mandelöl oder geschmolzene Butter in demselben zu emulgiren, auch nicht nach Zusatz kohlensaurer oder caustischer Alkalien. Da aber durch die Filtration die Milchflüssigkeit sich nicht weiter verändert, sondern nur ihr Casein und ihre Fette verloren hat, folgt aus dieser Beobachtung mit Sicherheit, dass unter allen Milchbestandtheilen nur das Casein es ist, welches die Emulgirung des Fettes bedingt. Damit stimmt überein, dass SOXHLET[1] der Milch durch Aether alles Fett entziehen konnte, wenn er das Casein durch Kälberlab oder Alkohol oder eine sehr geringe Menge von Essigsäure und nachfolgende Behandlung mit Kohlensäure fällte.

Das Casein bewirkt aber die Suspension der Fetttröpfchen nicht durch Bildung von Haptogenmembranen um dieselben, — denn solche sind nicht nachweisbar —, sondern in derselben Weise wie der Gummi in den künstlichen Emulsionen der Apotheken. Nach G. QUINCKE's[2] Untersuchungen ist hier jede kleine Fettkugel durch eine sehr dünne Schicht Gummilösung, welche an der Oberfläche des Fettes durch Molecularattraction haftet, von dem Wasser getrennt. Der physikalische Grund dieser Anordnung liegt darin, dass an der Grenzfläche von fetten Oelen und Gummilösung eine geringere Oberflächenspannung herrscht, als an der Grenzfläche von Oel und Wasser. Reisst in die Gummischicht ein Loch, so vergrössert sich an der dadurch geschaffenen Berührungsfläche zwischen Oel und Wasser die Oberflächenspannung, wodurch die Oeffnung wieder geschlossen wird. Wie in jenem Falle der Gummi, so bewirkt in der Milch das Casein die Emulgirung durch Bildung nicht geronnener Oberflächenmembranen, sondern flüssiger Oberflächenschichten um die Fetttropfen. Alle chemischen und mechanischen Einwirkungen auf die Milch, welche Confluenz der Fetttropfen oder leichtere Löslichkeit derselben

---

1 SOXHLET, Landwirthschaftl. Versuchsstat. XIX. S. 118. 1876.
2 QUINCKE, Arch. f. d. ges. Physiol. XIX. S. 129. 1879.

in Aether bedingen, bewirken dies durch Zerstörung jener Hüllen von Caseinlösung.

2. *Sonstige morphologische Bestandtheile der Milch.*

Ausser den Milchkügelchen kommen in der Milch, freilich äusserst sparsam, aber trotzdem in Bezug auf die Theorie der Milchbildung recht wichtig, noch gewisse andre Gebilde vor, die man am Leichtesten in den letzten Tropfen der menschlichen Milch nach Entleerung der Brustdrüse findet:

1. Fetttropfen von der Gestalt gewöhnlicher Milchkügelchen, denen aussen an einer Seite eine halbmondförmige, schmälere (Fig. 81a) oder breitere (Fig. 81 b, c), scharf begrenzte Kappe feingranulirter Substanz aufsitzt.

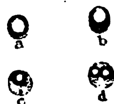


Fig. 81. Morphologische Bestandtheile der Milch.

2. Hier und da helle Zellen, welche einen oder zwei Fetttropfen und mitunter einen excentrisch gelagerten Kern einschliessen.

3. Runde, helle, mitunter schwach granulirte durch Picrocarmin und Eosin leicht färbbare Gebilde, welche ich für nichts Andres als freie Kerne halten kann.

Letztere Körperchen scheinen es zu sein, welche DE SINÉTY[1] in dem Bodensatze von entbuttertem Rahm, wie in der Butter selbst gesehen und als lymphoide Körperchen beschrieben hat. — In dem Bodensatze der Kuhmilch fand H. SCHMID[2] Kernfragmente und fettgefüllte Zellen mit platt an die Wand gedrücktem Kern.

II. Die mikroskopischen Bestandtheile des Colostrum.

Die vor und in den ersten Tagen nach der Geburt abgesonderte Milch zeigt ausser den Milchkügelchen, die hier sehr oft zu unregelmässigen Gruppen verklebt sind, noch in grosser Zahl eigenthümliche Gebilde, welche ihr Entdecker AL. DONNÉ[3] als „corps granuleux" bezeichnete, HENLE[4] mit dem heute allgemein eingebürgerten Namen der „Colostrumkörperchen" benannte. Die Mehrzahl derselben ist von rundlicher, maulbeerartiger Gestalt und besteht aus einer An-

1 DE SINÉTY, Arch. de physiol. 1874. p. 479.

2 H. SCHMID, Zur Lehre von der Milchsecretion. Diss. S. 8 u. Abbildung. Würzburg 1877.

3 AL. DONNÉ, Du lait, en particulier celui des nourrices. Paris 1837. — F. SIMON, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1839. S. 10. — AL. DONNÉ, Ebenda. S. 182. — GÜTERBOCK, Ebenda. S. 184. — F. SIMON, Ebenda. S. 187.

4 J. HENLE, Froriep's Notizen. 1839. No. 223. S. 30.

zahl kleinerer oder grösserer Fetttröpfchen, die durch ein hyalines, in Essigsäure und Alkalien quellendes Bindemittel zusammengehalten werden. Letzteres verhält sich nicht überall gleich: bei den einen Körperchen färbt es sich in Anilinroth schnell und intensiv, bei den andern langsam und kaum merklich.

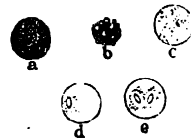


Fig. 82. Bestandtheile des Colostrum. *a*, *b* Colostrumkörperchen mit feineren und gröberen Fetttropfen. *c*, *d*, *e* Blasse fettfreie Zellen des Colostrum.

Die Colostrumkörperchen haben ohne Zweifel den Werth von Zellen. Denn einerseits lässt Zusatz von Essigsäure[1] oder Carminfärbung[2] einen Kern in ihnen erkennen, andrerseits haben STRICKER[3] und SCHWARZ[4] auf dem heizbaren Objecttische amöboide Bewegungen an ihnen auftreten sehen, durch welche sie sowohl Fetttropfen zu entleeren als Carminkörnchen aufzunehmen im Stande sind. Doch zeigt nur eine gewisse Anzahl von Körperchen Contractilität, während andre, scheinbar gleichgebaute, bei der Erwärmung unverändert bleiben. Theils diese Verschiedenheit, theils das verschiedne Tinctionsvermögen scheint auf allmähliche Veränderungen der Constitution der Gebilde innerhalb des Secretes hinzuweisen.

Ausser den typischen Colostrumkörperchen (Fig. 82a, b) finden sich in der Erstlingsmilch noch andersartige morphologische Gebilde, weniger zahlreich und nicht constant, aber doch häufig genug, um Erwähnung zu verdienen.

1. Zellen von der Grösse der Colostrumkörperchen, die aber nur wenige Fetttröpfchen enthalten und deshalb als helle Gebilde mit deutlichem Kern erscheinen.

2. Ihnen an Grösse ähnliche helle, runde, schwach contourirte Gebilde, die kein Fett, dagegen 1—2 Kerne einschliessen, letztere von einer kleinen Menge granulirter Substanz umgeben (Fig. 82c, d, e).

3. Die oben sub I, 1. und 3. erwähnten Gebilde der Milch.

Bereits vor der Geburt in der Milch auftretend, verschwinden die Colostrumkörperchen beim Menschen nach Angabe der meisten Autoren in ungefähr fünf Tagen nach derselben, wenn das Säugegeschäft nicht unterbleibt. Im letzteren Falle lassen sie sich nachweisen, so lange die Drüsen überhaupt absondern, vom 1.—3. Tage in abnehmender, später bis zum Ende der Secretion (etwa nach 16 Tagen) wieder in steigender Menge.[5] Bei Thieren (Kuh) kom-

1 REINHARDT, Arch. f. pathol. Anat. I. S. 52. 1847.
2 BEIGEL, Ebenda. XLII. S. 442. 1868.
3 STRICKER, Sitzgsber. d. Wiener Acad. LIII. (2) S. 84. 1866.
4 SCHWARZ, Ebenda. LIV. Juni 1866.
5 W. BUCHHOLZ, Das Verhalten der Colostrumkörperchen bei unterlassener Säugung. Diss. S. 9 u. fg. Göttingen 1877.

men ganz vereinzelte Colostrumkörperchen noch während späterer Perioden der Lactation vor, die am Leichtesten in dem Bodensatze länger gestandener Milch zu finden sind.

III. Der secretorische Apparat.

1. *Das secernirende Parenchym.*

A) Anordnung der Alveolen.

Nicht ganz mit Recht wird die Milchdrüse in der Regel schlechthin zu den acinösen Drüsen gestellt. Denn das Verhältniss ihrer secernirenden Endräume zu den Gängen ist ein andres, als z. B. das Verhältniss der Acini der Speicheldrüsen zu den ableitenden Wegen. Die Alveolen der Milchdrüse bilden laterale und terminale Ausbuchtungen der Gänge, welche sich weder durch ihre Durchmesser, noch durch ihr Epithel wesentlich von den Gängen unterscheiden, in welche sie übergehn. Die Anordnung hat eine gewisse Aehnlichkeit mit der Lagerung der Lungenalveolen; hier wie dort werden die benachbarten Alveolen durch dünne, beiderseits mit Epithel bekleidete Septen von einander geschieden und münden in grössere Hohlräume ein, welche sich in die (Luft- resp. Milch-) Gänge fortsetzen. Die Fig. 83 giebt von diesem Verhalten ein anschauliches Bild.



Fig. 83. Durchschnitt durch ein Läppchen der Milchdrüse des Kaninchens (bald nach dem Wurfe).

B) Tunica propria.

Die Alveolen besitzen eine geschlossene Tunica propria, welche sich von dem zelligen Inhalte blasenartig abhebt, wenn man mit zehnprocentiger Kochsalzlösung behandelte Drüsenstückchen in Wasser zerzupft. Die Membran erscheint bei einer derartigen Darstellungsweise structurlos. Pinselt man aber in Ranvier'schem Alkohol macerirte Drüsenstückchen aus, so erhält man in der Alveolenwandung ein namentlich nach Eosinfärbung zierlich hervortretendes Netz verästelter Zellen von demselben Charakter, wie es in Abschn. I. S. 17, Fig. 2 aus der Orbitaldrüse abgebildet ist. Die Zellen lassen sich

1 Der Bau der Milchdrüse kann hier nur so weit besprochen werden, als derselbe Aufklärung über die Absonderungsvorgänge während der Lactationsperiode giebt. Die dieser Zeit voraufgehenden Vorgänge der Entwicklung und die ihr folgenden Processe der Rückbildung bleiben ausser Betracht.

durch Zerzupfen von Drüsenstückchen, welche einige Minuten in 33procentiger Kalilauge oder einen Tag in RANVIER'schem Alkohol gelegen haben, massenweise isoliren. Wenn ich mich über das Verhältniss der „Korbzellen" zu der T. propria bei Gelegenheit der Speicheldrüsen (S. 17) zweifelhaft ausdrückte, so scheint mir die Milchdrüse eine Bestätigung der an jenem früheren Orte erwähnten Annahme von KRAUSE und AFANNASIEW zu ergeben, nach welcher das Zellennetz an der Innenfläche der an sich structurlosen Membran gelegen ist. Denn auf sehr feinen Durchschnitten der in Alkohol erhärteten und mit Bismarckbraun oder Picrocarmin gefärbten Drüse sieht man die Kerne jener Zellen stets an der Innenseite der Membr. propria, welche sich als sehr zarte Grenzlinie der Alveolen darstellt.

Die früheren Angaben bezüglich der Wandung der Milchdrüsenalveolen lauten ungemein verschieden. FÜRSTENBERG[1] beschreibt sie einfach als structurlos. LANGER[2] fand in der Hülle eine structurlose Membran wie verästelte Zellen, ohne das Verhältniss beider Elemente genauer zu definiren. LANGERHANS[3] sah die sternförmigen Zellen nicht constant. WINKLER[4] beschreibt die Membran als pellucide Schicht, in welche Fortsätze von dem interalveolaren Bindegewebe angehörigen Zellen hineinragen sollen; KOLESSNIKOW[5] hält die sternförmigen Zellen für Membranverdickungen. RAUBER[6] will sowohl auf der Innen- als der Aussenfläche der hier und da Kerne enthaltenden Membran eine Endothellage gesehn haben. — Wenn WENDT[7] die sternförmigen Zellen der Drüsenwandungen für künstlich abgesprengte Folgen der T. propria erklärt, so befindet er sich sicher im Irrthume. Isolationspräparate aus RANVIER'schem Alkohol oder concentrirter Kalilauge, wie Pinselpräparate lassen über die Präexistenz keinen Zweifel.

C) Secernirende Zellen.

1. Nachdem das Stadium der Colostrumbildung vorüber ist.

Die Innenfläche der Alveolen, wie der Gänge, in welche dieselben einmünden, ist von einer einfachen Lage von Zellen bedeckt, deren Gestaltung je nach den Zuständen der Drüse ausserordentlich wechselt.

1. In einem ersten Zustande sind die Zellen senkrecht gegen

---

1 FÜRSTENBERG, Die Milchdrüsen der Kuh. S. 22. Leipzig 1868.
2 LANGER, Stricker's Gewebelehre. S. 628. u. 629. Leipzig 1871.
3 LANGERHANS, Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. LVIII. S. 132. 1873.
4 WINKLER, Arch. f. Gynäcol. XI. S. 285. 1877.
5 KOLESSNIKOW, Arch. f. pathol. Anat. 1877. S. 532.
6 RAUBER, Ueber den Ursprung der Milch. S. 44. Leipzig 1879.
7 WENDT, Die Harder'sche Drüse. S. 20. Strassburg 1877.

die Alveolarwand ungemein stark abgeflacht. Auf einem durch die Mitte der Alveolen geführten Querschnitte (Fig. 84 a u. b) erscheint die Lage derselben als schmaler Protoplasmasaum, die Gestalt der Kerne spindelförmig. Die Zellgrenzen sind kaum sichtbar. Liegt dagegen

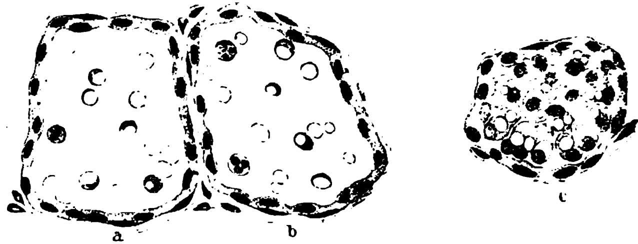


Fig. 84. a, b. Durchschnitt durch die Mitte zweier Alveolen der Milchdrüse des Hundes. Epithelzellen im Profil. c Flächenansicht des Epithels. Drüse in dem ersten im Texte beschriebenen Zustande.

die Fläche der Alveolarwand in der Schnittebene (Fig. 84 c), so zeigen die Zellen polygonale Begrenzungen und runde Kerne. Die Combination beider Bilder ergiebt, dass die Zellen sehr flache polygonale Platten mit kreisrunden platten Kernen darstellen. In dem Zellenleibe sind immer einige grössere und kleinere kreisrunde Lücken bemerklich. Sie entsprechen eingelagerten, durch die Behandlung mit Terpenthinöl und Canadabalsam gelösten Fetttropfen. An aus 33 procentiger Kalilauge, oder Ranvier'schem Alcohol isolirten Zellen sieht man die Fetttropfen selbst innerhalb der Zelle. —

Im Innern der Alveolen liegen eingebettet in körnige Caseingerinnsel, ausser zahlreichen freien Fetttropfen andre, welche die oben in Fig. 81 abgebildeten kappenförmigen, an mit Bismarkbraun behandelten Präparaten sich lebhaft tingirenden und deshalb scharf hervortretenden Anhänge tragen, ausserdem hier und da eine helle, mattgranulirte, kernhaltige Zelle.

2. Ein Bild von ganz und gar verändertem Charakter ist das folgende, welches ich nach Präparaten von einer Hündin in seiner höchsten Ausbildung beschreibe: Alle Zellen stellen mehr oder weniger hohe Gebilde dar, die der Alveolarwand bald mit breiter Basis aufsitzen, bald sich nach Aussen hin verschmälern, so dass sie mit der Wandung nur durch einen schmalen Fortsatz zusammen hängen. Häufig liegt in dem Cylinder nicht blos ein einzelner runder oder ovaler Kern, sondern 2—3 Kerne hinter einander. In dem freien, dem Lumen zugekehrten Ende der Zellen sind oft Fetttropfen befindlich, von der Lichtung der Alveole nur durch eine schmale Substanzbrücke getrennt oder selbst mit der Hälfte ihres Umfanges noch

in dem Zellenleibe lagernd, mit der andern Hälfte frei in das Lumen hineinragend. Hier und da schnürt sich ein kernhaltiger Protoplasmatheil von der Zelle ab, um in den Hohlraum der Alveole zu gelangen.



Fig. 85. Milchdrüse des Hundes, zweiter Zustand. (S. d. Text.)

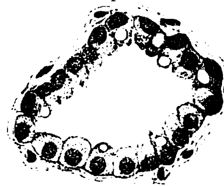


Fig. 86. Milchdrüse des Hundes, mittlerer Zustand. (S. d. Text.)

3. Zwischen diesen beiden extremen Zuständen kommen alle denkbaren Uebergänge vor. Eine solche mittlere Form des Epithels, wie sie sehr häufig auftritt, zeigt Fig. 86. Die Zellen erscheinen niedrig cylindrisch oder cubisch, mit runden Kernen, an dem freien Ende mit eingelagerten, oft frei aus ihnen hervorragenden Fetttropfen. Die Grenze des Innenendes ist häufig nicht glatt, sondern unregelmässig ausgefranzt. —

Die Substanz des Zellenleibes quillt in Alkalien und in Essigsäure stark auf, färbt sich in Picrocarmin nicht, dagegen in Bismarkbraun und Eosin leicht und stark, in Osmiumsäure nur grau, nicht schwarz. Rauber will in den Zellen eine den Stäbchenepithelien ähnliche Structur gefunden haben. Ich finde in meinen früheren Notizen eine ähnliche Angabe, habe dieselbe jedoch neuerdings trotz aller Mühe nicht verificiren können.

In den geschilderten Zuständen der Alveolarepithelien kennzeichnet sich die Entwicklungsgeschichte der morphologischen Milchbestandtheile. Fig. 85 stellt den höchsten Entwicklungsgrad der Milchzellen dar. Im Leibe der Zellen bilden sich, mit Vorliebe in der Innenhälfte, einzelne Fetttropfen. Es ist unrichtig, wenn man in den Colostrumkörperchen den Typus der Verfettung der Epithelien sieht. Denn Zellen, welche gleich jenen Gebilden mit Fetttröpfchen ganz und gar durchsetzt wären, kommen innerhalb des Epithels nie vor. Man findet in jeder Zelle nur eine mässige Zahl von Fetttropfen. Bei der Secretion wird der vordere Theil der Zelle sammt dem in ihm enthaltenen Fett abgestossen; die zerfallende Substanz der Zelle löst sich in der Milch, die Fetttropfen werden frei; oft

1 Rauber, Ueber den Ursprung der Milch. Tab. II. Fig. 20. Leipzig 1879.

hängt ihnen noch auf einer Seite ein Stück des Zellenleibes kappenartig an, das allmählich aber auch gelöst wird. Sind in dem sich abstossenden Theile der Zelle Kerne vorhanden, so gehen auch diese in das Secret über. Man findet sie nicht selten in dem Alveolarinhalte, dagegen sehr selten in der entleerten Milch.

Daraus folgt, dass auch sie allmählich zerfallen —, eine Erklärung für den Nucleingehalt der Milch. Ist der Abstossungsprocess sehr weit gediehen, so bleibt von den Zellen nur ein kleiner Rest übrig: das Bild der Fig. 85 geht in das der Fig. 84 über. Hier sieht man kenntliche Reste der abgestossenen Zellhälften in den zahlreichen mit Albuminatkappen versehenen Fetttropfen. Der mittlere Zustand Fig. 86 kennzeichnet die Regeneration der Zellen bis zu einem mässigen Grade. Es ist dabei bemerkenswerth, dass Fettbildung auch in den auf ein Minimum reducirten Zellen stattfinden kann, so dass sich dieser Process nicht an eine bestimmte Grösse der Zelle knüpft.

Die Bildung der Milchbestandtheile unterscheidet sich also ganz wesentlich von der Bildung des Hauttalges, mit welcher sie oft verglichen worden ist. Bei der letzteren (s. später den Anhang) entsteht durch Wucherung der Drüsenzellen ein vielschichtiges Epithel, dessen Elemente in dem Maasse verfetten, als sie nach dem Lumen der Drüse vorrücken, um hier zu Grunde zu gehen. Die Epithelzellen der Alveolen sind stets nur in einer Schicht vorhanden. An ihrem Innenende geht bei der Secretion Abstossung und Verflüssigung des Zellenleibes vor sich, der sich von dem Aussenende her regenerirt. Die Fettbildung in den Milchzellen hat mit der Verfettung der Talgzellen nicht die mindeste Aehnlichkeit. —

Wenn über die Deutung und den inneren Zusammenhang der Bilder, welche die Alveolen der Milchdrüsen zeigen, kaum ein Zweifel obwalten dürfte, so ist es überaus schwierig zu bestimmen, von welchen Bedingungen der eine oder der andre Zustand der Epithelien abhängt.

Da die Alveolen je nach der Menge ihres flüssigen Inhaltes an Umfang zu- und abnehmen, liegt der Gedanke nahe, es könnte die platte oder hohe Form des Epithels auf rein mechanischen Ursachen beruhen, je mehr die Alveole sich durch steigenden Inhaltsdruck ausweitet, desto mehr sind die Zellen gezwungen, um den vergrösserten Umfang zu decken, sich auf Kosten ihrer Höhe in die Breite zu dehnen und umgekehrt. Allein so einfach liegen die Dinge nicht. Denn man findet unter Umständen in Alveolen von sehr grossem Umfange sehr hohes und in Alveolen von geringem Umfange niedriges Epithel, ja sogar mitunter in derselben Alveole das Epithel an der einen Stelle hoch, an der andern

niedrig. Natürlich muss man bei solchen Vergleichungen den äussern Umfang der Alveolen und nicht die Weite ihres Lumens berücksichtigen; die letztere wird begreiflicher Weise um so geringer, je höher die Zellen.

Die Schwierigkeit, über jene Frage ins Klare zu kommen, liegt zum Theil darin, dass in derselben Milchdrüse niemals alle Alveolen gleiches Epithel zeigen. So viel ich bemerkt, scheinen die Alveolen desselben Läppchens allerdings stets gleich beschaffen zu sein, wogegen das Bild derselben in verschiedenen Gegenden der Drüse sehr verschieden sein kann. Man muss also dieselbe Drüse in sehr verschiedenen Theilen untersuchen, um ein Durchschnittsbild zu gewinnen.

So weit nun meine Erfahrungen reichen, die zwar an einer nicht unerheblichen Zahl von Thieren gewonnen sind, die ich aber trotzdem wegen der Verwicklungen der Processe nicht als abschliessende ansehen kann, hängt der jeweilige Zustand, in welchem man die Mehrzahl der Alveolen in derselben Drüse findet, ganz wesentlich von zwei Bedingungen ab: von der Entleerung der Drüse durch das Saugen, und zwar von dem Grade und der Häufigkeit des Saugens einerseits, von dem Ernährungszustande der Thiere andrerseits.

Bei gewöhnlicher, zureichender Diät sind die Epithelien von mittlerer Höhe, wenn einige Zeit nicht gesogen worden ist, dagegen flach und niedrig bald nach dem Absaugen (erster Zustand). Es scheint also, dass während des Saugactes der innere Theil der Zellen für die Milchbildung verwerthet wird.

Wenn aber das Absaugen ungewöhnlich häufig und energisch geschieht und dabei die Thiere sehr reichlich ernährt werden, findet man die Zellen im Zustande höchsten Wachsthums. Fig. 85 stammt von der Milchdrüse einer Hündin, welcher ich zu ihren eigenen 4 Jungen noch 3 andere gesetzt hatte, dabei aber soviel Fleisch als sie irgend wollte als Nahrung reichte. Die sieben schon 14 Tage alten Thierchen hatten die Drüsen so stark in Anspruch genommen, dass in denselben nur eine äusserst geringe Menge von Milch vorhanden war. Ebenso sah Partsch[1], wenn die Milchdrüsen einer Seite in kurzen Pausen sehr wiederholt und energisch benutzt worden waren, die Zellen hier höher, als die der nicht beanspruchten Drüsen.

Man kann also nur sagen, dass die Metamorphosen, welche die Zellen der Alveolen bei der Milchbildung durchmachen, durch das Saugen beschleunigt werden. Unter gewöhnlichen, naturgemässen Umständen wachsen während der Pausen des Saugens die Zellen

1 C. Partsch, Ueber den feineren Bau der Milchdrüse. Breslau 1880.

mässig heran und speichern Fette und Albuminate auf, weil die Secretbildung langsam vor sich geht und deshalb der Zerfall an ihrem innern Ende mässig bleibt, um während des Saugens den Vorrath in Folge beschleunigter Secretbildung und beschleunigten Zerfalls herzugeben. Wird aber die Drüse fortwährend energisch beansprucht, so beschleunigt sich auch die Regeneration der Zellen und wird dem Umfange nach erheblicher, als unter gewöhnlichen Umständen, wie die aussergewöhnliche Länge der Zellen bezeugt.

Uebrigens muss ich ausdrücklich hervorheben, dass das Saugen keineswegs die einzige Bedingung des Zerfalls des vordern Zellenendes ist. Schon der Umstand, dass nach vollständiger Entleerung der Drüse allmählich wieder Anfüllung erfolgt, beweist ja, dass während die Zellen in der Pause sich vergrössern, doch gleichzeitig auch Abgabe an das Secret stattfindet, nur dass das Wachsthum den Verlust übercompensirt. Wird aber die Entleerung ungewöhnlich lange unterlassen, so scheint schliesslich die Regeneration der Zellen aufzuhören. Eine sehr reichlich ernährte Hündin, deren Drüsen 48 Stunden lang nicht entleert waren und in Folge dessen von Milch strotzten, hatte sehr niedrige Zellen: die hohe Spannung des Alveolarinhaltes scheint also ein das Wachsthum der Zellen beeinträchtigendes Moment zu setzen. —

Ausser den obigen kann ich nur noch einen Gesichtspunct als wichtig für das Verhalten der Zellen hervorheben: die Grösse der Blutzufuhr zu den Milchdrüsen. C. Partsch stellte einige Beobachtungen an, in denen bei curarisirten Hunden die Drüsennerven (s. später) einer Seite durchschnitten worden waren. Hier trat in manchen Fällen, aber nicht immer, bei starker Erweiterung der Drüsengefässe sehr reichliche Absonderung ein und gleichzeitig fanden sich die Zellen der Alveolen viel höher, als auf der andern Seite mit undurchschnittenen Nerven.

Neben den Läppchen von dem geschilderten Bau habe ich ab und zu, doch im Ganzen selten, andre gefunden, die ein ganz und gar abweichendes Bild darbieten. Sie fallen durch sehr reichliche Entwicklung des interalveolaren Bindegewebes und durch äusserst niedrige Epithelien auf, von denen man kaum mehr als die Kerne sieht und in denen man keine Spur von Fetttröpfchen bemerkt. Ob es sich hier um Läppchen im Zustande mangelhafter Entwicklung oder vorzeitiger Rückbildung handelt, habe ich nicht untersucht.

2. Das Epithel während der Colostrumbildung.

Vor und in den ersten Tagen nach dem Wurfe sind die Alveolen im Allgemeinen noch weniger weit, als zur Zeit der vollen Entwicklung der Drüsen, die Zellen von mittlerer Höhe. In dem Inhalte der Alveolen finden sich in der Regel ziemlich zahlreiche

Kerne. Von den Epithelialzellen geht eine gewisse Zahl einen Entwicklungsgang ein, der später zwar nicht absolut fehlt, aber doch nur äusserst selten und vereinzelt vorkommt. Diese Zellen werden rund, hell oder doch nur matt granulirt und zeigen einen in der Regel excentrisch gelegnen Kern (Fig. 87 a). Sie kommen auch in dem entleerten Secrete vor, nicht selten einen oder einige Fetttropfen enthaltend, neben den typischen, von Fetttröpfchen ganz und gar durchsetzten Colostrumkörperchen.

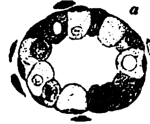


Fig. 87. Colostrumdrüse des Hundes. *a* Zellen, aus denen die Colostrumkörperchen hervorgehen.

Die letzteren habe ich in dem Epithel ebenso wenig auffinden können, wie irgend ein früherer Forscher; sie sind nur in dem Alveolarinhalte und in der entleerten Milch nachzuweisen.

Dieser negative Befund scheint überaus räthselhaft. Dass die Colostrumkörperchen mit jenen hellen Zellen in genetischem Zusammenhange stehen, ist kaum zweifelhaft. Die allgemeine Ansicht geht dahin, sie als fettig degenerirte Zellen anzusehen und Reinhardt[1] hat die Uebergangsstufen von den Epithelzellen zu jenen hellen, fein granulirten Zellen und von diesen zu den angeblich durch fettige Metamorphose aus ihnen hervorgehenden Colostrumkörperchen geschildert. Allein das Fett tritt in den Epithelien absolut niemals so massenhaft auf wie in den Colostrumkörperchen; die Bildung der letzteren scheint mir auf ganz andre Weise zu Stande zu kommen. Stricker hat an denselben, wie oben berichtet, Contractilität entdeckt. Wir wissen aber, dass amöboide Zellen im Stande sind, Fetttropfen in ihr Inneres aufzunehmen. Wenn ich einem Frosche einen Cubikcentimeter Milch in den dorsalen Lymphsack injicire, finde ich nach 24 und noch mehr nach 48 Stunden einen grossen Theil der weissen Blutkörperchen mit Fetttröpfchen beladen. Die einen enthalten nur 1—2 Tröpfchen, die andern eine grössere Zahl bis zu solchen, welche ganz und gar damit erfüllt und den Colostrumkörperchen so vollkommen ähnlich sind, dass sie mit denselben verwechselt werden können. Auf dieselbe Weise entstehen die fetterfüllten Zellen des Colostrums, indem die oben beschriebenen blassen Gebilde Fetttröpfchen intussuscipiren. Die Colostrumkörperchen haben also schlechterdings keine Bedeutung für die Morphologie der Milchbildung. Weshalb aber die Umwandlung der Alveolarepithelien in jene blassen mattgranulirten Zellen hauptsächlich nur in der ersten Zeit der Drüsenthätigkeit zu Stande kommt und später ganz fehlt oder doch äusserst selten auftritt, ist eine noch nicht beantwortete Frage.

1 Reinhardt, Arch. f. pathol. Anat. I. S. 52. 1847.

Die obige Darstellung der Bildung der morphologischen Milchbestandtheile gründet sich auf Untersuchungen, welche C. PARTSCH[1] in meinem Institute begonnen hat und ich fortgesetzt habe. Wenn wir zu Ergebnissen gelangt sind, welche von den bisherigen Auffassungen vielfach abweichen, so glaube ich doch, mit Rücksicht auf ein recht grosses Untersuchungsmaterial, welches Thieren bei verschiedner Fütterungsweise und unter den verschiedensten Bedingungen des Säugens entnommen ist, jene Abweichungen rechtfertigen zu können. — Die Colostrumkörperchen hielten bisher die meisten Forscher für fettig degenerirte Abkömmlinge der Alveolarepithelien.[2] Ganz neuerdings hat sich eine andre Hypothese geltend gemacht. Schon WINKLER[3] deutete die Möglichkeit an, dass bei der Milchbildung die Einwanderung von Lymphkörperchen in die Alveolen eine Rolle spiele. RAUBER[4] ist für denselben Gedanken eingetreten: er hält die Colostrumkörperchen für weisse Blutkörperchen, welche in die Alveolen eingewandert, gequollen und fettig degenerirt sind. Die Epithelelemente der Colostrumdrüse, welche ich oben beschrieben habe, scheinen ihm entgangen zu sein.

Die Bildung der Milchkügelchen sehen die meisten Forscher als eine Fortsetzung der Colostrumbildung an. Nicht so REINHARDT, welcher die Colostrumbildung für eine während der Schwangerschaft erfolgende Rückbildung und Abstossung der vor der Conception die Alveolen auskleidenden Epithelzellen hält. Zuerst sprach sich vermuthungsweise NASSE[5], später mit Bestimmtheit H. MEYER[6], WILL, KÖLLIKER in seinen Lehrbüchern (wie die übrigen Lehrbücher der Histologie) dahin aus, die Milchkügelchen entständen in Abkömmlingen der durch Wucherung sich vervielfältigenden Epithelzellen und fettige Degeneration ähnlich den Colostrumkörperchen, nur dass bei völlig entwickelter Absonderung der Zerfall der fettig entarteten Zellen bereits vollständig innerhalb der Alveolen zu Stande komme. Man verglich dabei in der Regel den Wucherungsprocess der Milchdrüsenepithelien mit dem angeblich ähnlichen Vorgange in den Talgdrüsen.

Von den neueren Schriftstellern über die Milchbildung stehen mehrere auf demselben Standpuncte. So KOLESSNIKOW[7], welcher ein mehrschichtiges Epithel der Alveolen abbildet, — offenbar, weil seine Schnitte zu dick waren und nicht durch die Mitte der Alveolen gingen, — ebenso KEHRER in seiner oft citirten Arbeit, trotzdem dass er in der menschlichen Brustdrüse und in dem Kuheuter nur einschichtiges Epithel vorfand. Eine Annäherung an die von mir gegebene Darstellung findet

---

1 C. PARTSCH, Breslauer ärztl. Ztschr. 1879. No. 20. — Ueber den feineren Bau der Milchdrüse. Diss. Breslau 1880.

2 REINHARDT, Arch. f. pathol. Anat. I. S. 52. 1847. — WILL, Ueber die Milchabsonderung. S. 7. Erlangen 1850. — LAMMERTS VAN BUEREN, Nederl. Lancet. 2. Sér. 4. Jaarg. S. 277; 5. Jaarg. S. 11. Diese Abhandlungen habe ich im Originale nicht einsehen können. — KÖLLIKER, Microscp. Anat. II. (2) S. 476. 1854.

3 WINKLER, Arch. f. Gynäc. XI. S. 297. 1877.

4 RAUBER, Ueber den Ursprung der Milch. S. 34. Leipzig 1879.

5 NASSE, Arch. f. Anat. u. Physiol. S. 264. 1840.

6 H. MEYER, Verh. der naturforschenden Ges. zu Zürich 1848. No. 18.

7 KOLESSNIKOW, Arch. f. pathol. Anat. LXX. S. 531. 1877.

sich bei H. SCHMID[1], der zwar auch eine den Talgdrüsenzellen ähnliche Epithelialwucherung beschreibt und abbildet, aber doch richtig die vereinzelten und mit Vorliebe dem Innenende der Zellen nahe liegenden Fetttropfen schildert und zeichnet.

Inzwischen hatte bereits vor mehr als zehn Jahren STRICKER[2] auf Grund seiner Beobachtung, dass die Colostrumkörperchen auf dem heizbaren Objecttische durch amöboide Bewegungen Fetttröpfchen ausstossen können, darauf aufmerksam gemacht, dass mit der Feststellung dieser Thatsache die Nothwendigkeit, einen Zerfall der Zellen behufs Befreiung der Milchkügelchen anzunehmen, fortfalle. Sehr richtig beschrieb LANGER[3] in den Epithelien grössere Fetttropfen gegen den Hohlraum der Alveole hin. Er vermuthet, dass die Zellen durch Berstung ihre Fetttropfen entleeren und nicht gleich zu Grunde gehn, sondern wiederholt Fetttropfen produciren.

Vollständig neue Anschauungen entwickelte RAUBER[4]. Die Fetttropfen sollen innerhalb in die Alveolen gewanderter und fettig degenerirender und zerfallender Lymphkörperchen entstehen. Auf diese Vermuthung ist RAUBER durch die Anwesenheit zahlreicher Lymphkörperchen in dem Interstitialgewebe, sowie vereinzelter jenen Gebilden ähnlicher Körperchen im Innern der Alveolen und innerhalb des Epithels geleitet worden. Hierzu muss ich erstens bemerken, dass in dem Zwischengewebe aller lebhaft secernirenden Drüsen Lymphkörperchen in grösserer Zahl, als während des Ruhezustandes vorkommen, dass zweitens die lymphoiden Elemente in der Brustdrüse zum grossen Theile nicht wirkliche Lymphkörperchen, sondern durch Dahlia färbbare WALDEYER'sche Plasmazellen sind (PARTSCH), dass drittens bei lebhaftester Milchsecretion die Zahl jener Elemente in dem Interstitialgewebe oft genug durchaus nicht auffallend gross ist. Andrerseits gebe ich zu, dass hier und da in dem Epithel wie in den Alveolen den Lymphkörperchen ähnliche, aber doch nicht mit ihnen identische Körperchen vorhanden sind. Nicht identisch, denn die Körperchen ausserhalb der Alveolen färben sich in Bismarckbraun tief braun, die des Epithels und des Alveoleninhaltes mit Ausnahme ihrer Kerne nicht merklich. Letztere sehen am Meisten denjenigen Zellen ähnlich, die während der Colostrumperiode in grösserer Zahl im Epithel entstehen, nur sind sie in der Regel kleiner. Die Bedeutung und das Schicksal jener Elemente zu verfolgen habe ich weiter keine Veranlassung genommen, da sie mit der Bildung der Milchkügelchen nach meiner obigen Darstellung nicht in Zusammenhang stehen.

D) Interstitielles Gewebe, Blutgefässe, Lymphgefässe.

Zwischen den Alveolen findet sich nur spärliches Bindegewebe, zwischen den Läppchen ist dasselbe reichlicher entwickelt, ebenso um die Ausführungsgänge. In dem Bindegewebe sind bald sparsamer, bald reich-

1 H. SCHMID, Zur Lehre von der Milchsecretion. S. 16 u. 17. Würzburg 1877.
2 STRICKER, Sitzgsber. d. Wiener Acad. LIII. (2) 1866. S. 184.
3 LANGER, Stricker's Handbuch der Lehre von den Geweben. S. 632. Leipzig 1871.
4 RAUBER, Ueber den Ursprung der Milch. Leipzig 1879.

licher lymphoide Elemente bemerkbar, von denen nur ein Theil wirkliche Lymphkörperchen darstellt, ein andrer nicht unerheblicher, wie C. Partsch gefunden, den Waldeyer'schen Plasmazellen angehört. In den interalveolaren Bindegewebsbalken verlaufen die die Bläschen umspinnenden Capillaren, sowie perialveoläre Lymphräume[1], die ich mitunter durch Lymphe ausserordentlich weit ausgedehnt gesehen habe.

Glatte Muskeln beschreibt Kolessnikow in dem die Läppchen einhüllenden Bindegewebe; ich habe sie weder hier, noch in der Wandung der Milchgänge (mit Ausnahme der grössten) gesehen, so wenig wie Kölliker[2], Langer[3], neuerdings Partsch u. A. Dagegen finden sich innerhalb der Brustwarze in dem die Ausführungsgänge umgebenden Bindegewebe glatte Muskeln von circulärer Anordnung, die jedoch nach Partsch nicht eine continuirliche Lage bilden und nahe der Mündung der Ausführungsgänge am stärksten entwickelt sind.

ZWEITES CAPITEL.

Steht die Milchabsonderung unter dem Einflusse des Nervensystems?

Ob die Thätigkeit der Milchdrüsen unter dem Einflusse des Nervensystems steht, sei es direct, wie die Absonderung der Speicheldrüsen, sei es indirect, wie die Secretion der Niere, ist eine oft aufgeworfene, aber keineswegs mit der wünschenswerthen Sicherheit erledigte Frage.

Ist es doch bis jetzt noch nicht möglich, den Typus der Absonderung mit Bestimmtheit anzugeben. Wann sie eintritt und aufhört, ob sie stetig oder mit Unterbrechungen erfolgt, welche Schwankungen ihrer Geschwindigkeiten stattfinden, das alles sind Puncte, die noch der klaren Erledigung harren.

Wenn ich vom Anfang und Ende der Drüsenthätigkeit spreche, so meine ich nicht den Beginn und das Erlöschen der Functionsfähigkeit der Drüse, sondern Beginn und Schluss der einzelnen Absonderungsperiode, — wenn anders die Secretion wirklich periodenweise stattfindet. In dieser Beziehung wissen wir nur so viel, dass die Unterhaltung der Absonderung an zeitweilige Entleerung der

1 Coyne, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1875. S. 110. — Kolessnikow, Arch. f. path. Anat. LXX. S. 534. 1877. — Rauber, Ursprung der Milch. S. 37. Leipzig 1879.
2 Kölliker, Handbuch der Gewebelehre. 5. Aufl. S. 571. 1867.
3 Langer, Stricker's Gewebelehre. S. 628. Leipzig 1871.

Drüse (durch Saugen oder Melken) geknüpft ist. Welche Rolle spielt aber die Entlastung des Organs bezüglich der Anregung der secretorischen Thätigkeit? Bildet der Zustand der relativen Leere oder der Herabminderung des Inhaltsdruckes die wesentliche Bedingung der Absonderung? Oder wirkt der Act des Saugens resp. Melkens als Reiz, welcher die Drüsenthätigkeit anregt?

Sicher darf man annehmen, dass mit steigender Fülle der Drüsenräume die Absonderung abnimmt und zuletzt von einer gewissen Grenze an stockt. Nach geschehener Entleerung füllt sich die Drüse anfangs schneller, später langsamer, so dass die sich ansammelnde Secretmenge nicht proportional der seit der Entleerung verflossenen Zeit, sondern in geringerem und schnell abnehmendem Verhältnisse bis zu einem nicht überschreitbaren Maximo wächst. Dagegen ist es schon weniger klar, ob durch das Saugen resp. Melken nur der in den Drüsenräumen angesammelte Vorrath von Milch entleert oder nicht vielmehr gleichzeitig ein Reiz ausgeübt wird, welcher den Eintritt neuer Absonderung zur Folge hat.

Einen Anhaltspunct zur Beurtheilung dieser Frage giebt folgende Ueberlegung[1].

Das Gesammtvolumen, welches die Milchdrüsen des Kuheuters innerhalb ihrer Kapsel einnehmen, beträgt einschliesslich der Cisternen 6700 Ccm., wovon 45 % auf die Hohlräume (Alveolen, Gänge u. s. f.) zu rechnen sind. Die Binnenräume der Drüse haben also einen Rauminhalt von 3000 Ccm. Gute Kühe liefern aber während der ersten Zeit der Lactationsperiode erheblich mehr als drei Liter Milch. Demnach scheint die Annahme nicht zu umgehen, dass während des Abmelkens und in Folge desselben neue Secretion angeregt wird.

Darauf wird es wohl auch beruhen, dass vermehrte Häufigkeit des Melkens den Milchertrag der Kühe steigert.

Wenn aber der Act des Saugens als Absonderungsreiz wirkt, so ist daraus mit Wahrscheinlichkeit zu folgern, dass die Uebertragung dieser Erregung auf den secretorischen Apparat durch reflectorische Nervenwirkungen geschieht, wobei zunächst ganz unentschieden bleibt, ob es sich um reflectorische Erregung eigentlich secretorischer Nerven handelt, welche die Absonderung direct beeinflussen, oder dem Gefässsystem der Drüse angehöriger Nerven, welche einen indirecten Einfluss auf dieselbe ausüben.

Natürlich liegt in diesen Erwägungen nur ein Hinweis sehr allgemeiner Natur auf einen Antheil des Nervensystems an dem Ab-

---

1 Fleischmann, Das Molkereiwesen. S. 48. Braunschweig 1875.

sonderungsvorgange. Einen ähnlichen Fingerzeig geben oft angezweifelte, aber dennoch durch vertrauenswürdige Beobachter wohl verbürgte ärztliche Erfahrungen, nach welchen plötzliche Gemüthsaffecte der Mutter das Absonderungsproduct ihrer Brüste quantitativ und qualitativ beeinflussen.

Der durch die erwähnten Thatsachen gestellten Forderung, den Einfluss der Drüsennerven auf die Secretion genauer zu definiren, ist die physiologische Untersuchung bis jetzt noch nicht gerecht geworden. Es liegen nur zwei Beobachtungsreihen über die Milchabsonderung der Ziege vor[1], deren Resultate, weil einander direct widersprechend, Alles im Unklaren lassen.

Die Nerven des Ziegeneuters stammen, abgesehn von dem die Haut versorgenden Nv. ileo-inguinalis, aus dem Nv. spermaticus externus. Ein Ramus superior desselben innervirt die Bauchmuskeln. Ein mittlerer Zweig sendet 1. den Ramus papillaris zur Zitze; 2. Fäden zu den Gefässen; 3. einen oder zwei stärkere Rami glandulares zur Drüsensubstanz selbst. Endlich ein unterer Ast geht als reiner Gefässnerv zu den Drüsengefässen. Die Verzweigung des Nv. spermaticus zeigt übrigens im Einzelnen mannichfache Verschiedenheiten.[2] — Bei mikroskopischer Untersuchung des Nervenverlaufes konnte Winkler[3] nur Verästlungen an den Blutgefässen, dagegen durchaus keine Beziehungen der Nervenfasern zu dem Drüsengewebe auffinden.

Eckhard's Beobachtungen bezogen sich auf Durchschneidung der Drüsennerven, welche keine merklichen quantitativen oder qualitativen Aenderungen der Absonderung im Gefolge hatten.

Röhrig dagegen glaubt zu einer Reihe positiver Ergebnisse gelangt zu sein. Der Ramus papillaris führt nach seinen Beobachtungen theils motorische Fasern für die Musculatur der Zitze, welche bei Reizung desselben erigirt wird, theils sensible Fasern, deren Erregung den Milchausfluss beschleunigt. Den Ramus glandularis hält Röhrig nur für den motorischen Nerven der glatten Musculatur der Milchgänge, dagegen wird der zu den Gefässen tretende Ramus inferior maassgebend für die Absonderung, weil er den örtlichen Blutdruck in der Drüse und dadurch die Grösse der Absonderung beherrsche. Durchschneidung führt Beschleunigung, Reizung Verlangsamung der Absonderung herbei — Beides, weil die letztere von dem Drucke in den Drüsencapillaren abhängig sei und deshalb mit der Erweiterung der Gefässe steige, mit ihrer Verengerung sinke.

1 C. Eckhard, Beiträge z. Anat. u. Physiol. I. S. 12. 1855. — Röhrig, Arch. f. pathol. Anat. LXVII. 1876.

2 C. Eckhard, Beiträge z. Anat. u. Physiol. VIII. S. 117. 1877.

3 Winkler, Arch. f. Gynäc. XI. S. 294. 1877.

Eine Entscheidung über die Abhängigkeit der Milchabsonderung vom Nervensystem wird erst die Zukunft bringen müssen. Die von RÖHRIG in seiner Abhandlung angeführten Versuchsbeispiele erscheinen weder zahlreich, noch eindeutig genug, um seine Schlüsse in zweifelloser Weise zu rechtfertigen. Der den Milchausfluss beschleunigende Erfolg der Durchschneidung des Ramus inferior ist so vorübergehend, dass es mir — wie bereits früher ECKHARD — schwer wird, an eine wirkliche Secretionssteigerung zu glauben. Man darf nicht übersehn, dass, wenn in Folge der Nerventrennung die Gefässfülle in der Drüse steigt, damit zugleich die Spannung im Innern des Drüsenkörpers zunimmt, womit sich sehr leicht eine theilweise Austreibung des in den Drüsengängen vorhandenen Secretes verbinden kann. Die wesentliche Beschleunigung des Ausflusses beschränkt sich in RÖHRIG's Versuchen auf die ersten Minuten nach der Trennung, während z. B. in der Niere oder in der Leber nach Durchschneidung der Gefässnerven die Beschleunigung der Absonderung erst in einigen Minuten beginnt und lange anhält. Dass bei Reizung der Gefässnerven die Absonderung schnell erlahmt, beweist nicht ihre Abhängigkeit von dem Blutdrucke, sondern nur die Nothwendigkeit steter Blutversorgung des secretorischen Apparates für seine Thätigkeit. Uebrigens war die Sistirung des Milchausflusses bei jener Reizung immer nur von kurzer Dauer und deshalb vielleicht von rein mechanischen Verhältnissen abhängig; denn bei plötzlicher Anämie der Drüse geht offenbar die Spannung in ihrem Innern herunter, was schon für sich eine vorübergehende Verlangsamung des Milchausflusses erklärlich macht.

Die Annahme einer Abhängigkeit der Absonderung vom Blutdrucke sieht RÖHRIG unterstützt durch die Beobachtung, dass Steigerung des Aortendruckes durch Injection von Strychnin (auch nach Durchschneidung der Drüsennerven), Digitalin, Coffein, Pilocarpin, ferner durch Athmungssuspension und durch Reizung des centralen Vagusstumpfes den Milchausfluss beschleunigt, Herabsetzung des Aortendruckes durch Chloralhydrat, durch Reizung des peripherischen Vagusendes denselben verlangsamt. Es fehlt aber überall der Nachweis, dass es sich wirklich um Beeinflussung der Absonderung und nicht blos um Beeinflussung der Austreibung des Secretes gehandelt habe.

Ich selbst besitze nur vereinzelte Erfahrungen an Hunden[1], bei welchen sich durch Trennung des Nv. spermaticus mitunter zweifellose erhebliche Beschleunigung des Milchausflusses erzielen liess, wenn gleichzeitig Curara in das Blut injicirt wurde. Doch reichen diese spärlichen, von Herrn C. PARTSCH in meinem Institute angestellten Beobachtungen nicht aus, um die schwierige Frage nach dem Nerveneinflusse der Entscheidung nahe zu bringen.

---

1 C. PARTSCH, Breslauer ärztl. Ztschr. 1879. No. 20.

DRITTES CAPITEL.

Ursprung und Absonderung der organischen Bestandtheile der Milch.

I. Sind die gesammten organischen Bestandtheile der Milch Zerfallsproducte der Drüsenzellen?

Die mikroskopische Durchforschung der Milchdrüse in den verschiedenen Phasen ihrer Thätigkeit lässt zwar keinen Zweifel darüber, dass Wachsthum und Schwinden ihrer Zellen den wesentlichsten Antheil an der Bildung der organischen Secretbestandtheile hat. Sie ist aber nicht im Stande, darüber Aufschluss zu geben, ob der Zerfall des Zellenleibes allein genügt, um der Milch ihre gesammten Albuminate, Fette und Kohlenhydrate zu liefern, oder ob nicht vielmehr ein grösserer oder geringerer Theil derselben unmittelbar aus der Lymphe in das Secret der Drüse übergeht.

Wer die Milchzellen als alleinige Quelle für die wesentlichen Milchbestandtheile ansieht, wird zu gewissen Consequenzen gedrängt, die zwar nicht schlechtweg widerlegt werden können, aber doch immerhin ernsthafte Bedenken hervorrufen.

Nach FLEISCHMANN[1] giebt es Kühe, welche täglich 25 Kgrm. Milch liefern. Den Gesammtgehalt der Milch an Albuminaten, Fett und Zucker zu 10 % gerechnet, würde die tägliche Secretmenge 2,5 Kgrm. jener Substanzen enthalten.

Das höchste Gewicht der Milchdrüsen beträgt 4,8 Kgrm., ihr Parenchym enthält 24,2 % an Trockensubstanz, die gesammten Drüsen (Kapsel, Bindegewebe, Blutgefässe eingerechnet) disponiren also über 1,16 Kgrm. fester Bestandtheile. Mithin müsste die Drüse im Laufe eines Tages sich 2,09mal erneuern, um die organischen Milchbestandtheile zu liefern, wenn sie aus Nichts als secernirenden Zellen bestände. Da aber ein erheblicher Theil der Euter aus indifferenten Geweben (Bindegewebe, Muskeln, Blutgefässen mit ihrem Inhalte u. s. f.) sich zusammensetzt, müsste der Aufbau und Zerfall der Zellen noch viel rapider sein, wenn dieser Vorgang allein die specifischen Milchbestandtheile herstellen soll.

Man wird mit mir den Eindruck haben, dass es geboten ist, wo

1 FLEISCHMANN, Das Molkereiwesen. S. 7. Braunschweig 1875.

möglich andre Beurtheilungsmomente herbeizuschaffen, um sich zu vergewissern, ob in der That eine so üppige, übrigens wohl beispiellose Zellwucherung in der Drüse anzunehmen sei.

II. Absonderung der Albuminate.

Die Milch enthält bekanntlich als vorwiegenden Eiweisskörper Casein (die Kuhmilch im Mittel etwa 3 %), daneben in geringerer Menge Serumeiweiss (die Kuhmilch 0,75 %).

Dass der Käsestoff erst innerhalb der Milchdrüse entsteht, geht aus der Abwesenheit desselben im Blute hervor. Ob die Umwandlung des Eiweiss in Casein sich bereits innerhalb der Milchzellen oder erst in dem Secrete vollzieht, darüber geben die vorliegenden Beobachtungen nur in beschränkter Weise Aufschluss.

Untersuchungen von Kemmerich[1] haben dargethan, dass noch in der entleerten Milch Caseinbildung auf Kosten ihres Eiweiss geschieht: bei der Digestion in der Wärme sinkt der Gehalt an letzterem, während der Gehalt an ersterem steigt. Die Umwandlung geschieht nach Dähnhardt[2] unter dem Einflusse eines in den Milchdrüsen entstehenden und aus ihrem Parenchym durch Glycerin extrahirbaren Fermentes. Die Möglichkeit der Caseinbildung im fertigen Secrete steht also ausser Zweifel: ob sie bereits innerhalb der Drüsenzellen beginnt, ist unentschieden.

Den Uebergang von Albumin in Casein innerhalb der Milch wies Kemmerich theils durch quantitative Bestimmung beider Körper in der frisch entleerten und in der mehrere Stunden bei Körpertemperatur digerirten Flüssigkeit (auch in dem Colostrum) nach, theils demonstrirte er jene Umsetzung unmittelbar, indem er ganz frische Milch durch verdünnte Essigsäure von ihrem Casein vollständig befreite und das klare Filtrat in der Hand oder in der Brütmaschine erwärmte: nach kurzer Zeit traten Caseinflöckchen auf.

Die Caseinbildung geht nicht ins Unbegrenzte fort, sondern hört nach einiger Zeit auf. Beim Kochen der Milch scheint das Albumin sich vollständig in Casein umzusetzen, denn aus gekochter Milch konnte Kemmerich die gesammten Albuminate durch Essigsäure fällen, während das Eiweiss der frischen Milch durch jene Säure natürlich nicht ausgeschieden wird.

Dass die Umwandlung von Eiweiss in Casein bei geringem Alkaligehalt der Lösung (0,04—0,08 %) oder selbst bei neutraler Reaction durch Fermente begünstigt werde, wies schon J. C. Lehmann[3] nach. Am günstigsten wirkte Darmsaft, schwächer künstlicher Magen- und Pankreas-

1 Kemmerich, Arch. f. d. ges. Physiol. II. S. 401. 1869.
2 Dähnhardt, Ebenda. III. S. 586. 1870.
3 Lehmann, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1864. S. 530.

saft sowie Speichel. DÄHNHARDT stellte aus den Milchdrüsen des Meerschweinchens durch Glycerinextraction und Alkoholfällung ein die Caseinbildung einleitendes Ferment dar, welches sich in verdünnter Lösung von Hühnereiweiss bei Zusatz geringer Mengen kohlensaurer Alkalien wirksam erwies.

III. Absonderung der Milchfette.

Das Fett der Milch entstammt nach Ausweis des Mikroskopes den Zellen der Drüse. Da mit der Milch mehr Fett entleert wird, als in der Nahrung enthalten ist[1], muss dasselbe mindestens zum Theil innerhalb des Organismus, und zwar nach den Versuchen KEMMERICH's aus Eiweisskörpern, entstehen. Ob diese Spaltung der Albuminate innerhalb der Zellen der Milchdrüse stattfindet, oder ob ihnen das Fett von aussen zugeführt wird, — sei es als neutrales Fett, sei es unter der Form von Fettseifen, die erst innerhalb der Zellen eine Umsetzung in Triglyceride erfahren, — bedarf eingängiger Erwägung.

Oertliche Bildung des Fettes in den Milchzellen wird allgemein mit Sicherheit angenommen. Die Gründe dafür liegen theils in der Analogie der Milchdrüsen mit den ihnen verwandten Talgdrüsen, — welche freilich mehr auf genetischen Beziehungen als auf functioneller Aehnlichkeit beruht, — theils in der weiter unten zu besprechenden, in breiten Grenzen bestehenden Unabhängigkeit des Fettgehaltes der Milch von der Fettzufuhr in der Nahrung. Bei Drüsen, welche im Blute präformirte Substanzen auszuscheiden die Aufgabe haben, nimmt die Menge der Excretionsproducte mit ihrer Zufuhr durch das Blut in schnellem Verhältniss zu, was bei der Milch bezüglich des Fettes keineswegs der Fall ist.

Zur Unterstützung der örtlichen Fettbildung in den Drüsenzellen könnte man sich ferner darauf berufen, dass die Butter die Triglyceride mehrerer in dem Blute nicht vorhandener Fettsäuren enthält: der Butter-, Capron-, Capryl- und Caprinsäure. Doch ist es nicht über allen Zweifel festgestellt, dass die Fette dieser Säuren bereits in der ganz frischen Milch präformirt sind. Möglich, dass sie erst durch Zersetzung der höheren Fettsäuren in der Butter entstehen. Fand doch HEINTZ[2], entgegen früheren Angaben, in der Kuhbutter nur die Fette der Oelsäure, Butinsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure und Myristinsäure.

Weiter könnte man die von HOPPE-SEYLER[3] sehr wahrscheinlich gemachte Thatsache herbeiziehen, dass bei längerem Stehen der Milch ihr Gehalt an Fetten unter Bildung von Kohlensäure auf Kosten des Caseins

---

1 KEMMERICH, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1866. S. 465.
2 W. HEINTZ, Ann. d. Chemie u. Pharmacie. LXXXVIII. S. 300.
3 HOPPE-SEYLER, Arch. f. pathol. Anat. XVII. S. 440 u. fg. 1859.

steigt, wenn nicht KEMMERICH[1] den Einwand erhoben hätte, dass die Zunahme des Fettes nicht sowohl auf einem physiologischen Vorgange beruhe, als auf der Entwicklung von Pilzsporen in der Milch.

Andrerseits sprechen aber auch gewisse Thatsachen dafür, dass ein Theil der Milchfette von dem Blute aus in das Secret gelangt. Eine von C. VOIT genauer auf ihren Stoffwechsel und ihre Milchproduction untersuchte Kuh lieferte in 6 Tagen 2024 Grm. Fett und zersetzte in derselben Zeit nach Ausweis des Stickstoffgehaltes ihrer Excrete 3602 Grm. Eiweiss, die nur 1851 Grm. Fett zu liefern im Stande sind. Es ist also nach VOIT's[2] Beobachtungen unmöglich, das gesammte Fett der Milch bei Pflanzenfressern aus dem in der Drüse zersetzten Eiweiss abzuleiten, denn es reicht nicht einmal die gesammte in dem ganzen Thierkörper zersetzte Eiweissmenge für die Fettbildung aus und man kann doch füglich nicht annehmen, dass alles Eiweiss in der Brustdrüse zersetzt wird. Der Fettübergang aus dem Blute in die Milch ist sonach mindestens für Herbivoren zweifellos. Dieser Fettantheil der Milch kann nur entweder aus der Nahrung, oder von Albuminaten stammen, die in dem übrigen Körper umgesetzt worden sind. Das Mengenverhältniss des örtlich gebildeten und des von aussen zugeführten Fettes zu schätzen, fehlt jeder Anhalt.

Für die Möglichkeit des Ueberganges von Nahrungsfetten in die Milch spricht auch die Thatsache, dass die Butter bei Fütterung mit an ätherischen Oelen reichen Nahrungsmitteln nach den letzteren riecht.[3]

IV. Absonderung des Milchzuckers.

Da Milchzucker nirgends ausserhalb der Milchdrüse vorkommt, muss er ein Product der Arbeit der Drüsenzellen sein.

Wenn im Harne von Wöchnerinnen Milchzucker beobachtet worden ist[4], so rührt derselbe nur von einer Resorption innerhalb der Milchdrüse her.[5]

Ueber den chemischen Process der Zuckerbildung ist nichts Bestimmtes ermittelt. Doch scheint so viel unzweifelhaft, dass der Milchzucker mindestens zum grossen Theile von den Albuminaten abstammt. Denn auf reine Fleischdiät gesetzte Carnivoren haben in ihrer Milch einen erheblichen Zuckergehalt.

---

1 KEMMERICH, Arch. f. d. ges. Physiol. II. S. 409. 1869.
2 C. VOIT, Ztschr. f. Biologie. V. S. 144. 1869.
3 FLEISCHMANN, Das Molkereiwesen. S. 78. Braunschweig 1875.
4 HOFMEISTER, Ztschr. f. physiol. Chemie. I. S. 101. 1878.
5 JOHANNOVSKY, Arch. f. Gynäc. XII. 1878.

Dumas[1] wollte allerdings bei Hunden, die nur mit Fleisch gefüttert wurden, den Milchzucker ganz vermisst haben. Allein Bensch[2] fand ihn in der Milch einer Hündin am 8., 12. und 27. Tage ausschliesslicher Fleischdiät, und Ssubbotin[3] bestimmte den Zuckergehalt der Hundemilch bei Kartoffelfütterung zu 3,41 %, bei Fleischfütterung zu 2,49 %. Aus den letzteren Ziffern darf nicht geschlossen werden, dass die Milchzuckerproduction bei Fleischfütterung sinkt, da sie nur den relativen Gehalt der Milch, aber nicht die absoluten producirten Zuckermengen angeben. Die letzteren werden bei animalischer Nahrung in Ssubbotin's Versuchen grösser gewesen sein, als bei vegetabilischer Kost, da die gesammte Milchmenge bei der ersteren Diät sehr viel grösser ausfiel, als bei der letzteren.

VIERTES CAPITEL.

Einfluss einiger besondrer Bedingungen auf die Milchabsonderung.

I. Einfluss der Ernährung.[4]

1. Einfluss des Nahrungseiweiss.

Nicht bloss die Quantität der Nahrung, sondern auch ihre Zusammensetzung hat einen erheblichen Einfluss auf den Absonderungsvorgang in den Milchdrüsen. Bei knapper Nahrung erlahmt die Arbeit der Drüse, die Milchmengen sinken, der Gehalt des Secretes an festen Bestandtheilen nimmt ab. Bei reichlicher Ernährung steigt der Milchertrag, wie der Gehalt an organischem Material in der Flüssigkeit. Im Allgemeinen wirkt der Wechsel der Diät schneller auf die Menge der Milch, als auf ihre Zusammensetzung ein.

---

1 Dumas, Ann. d. sc. natur. III. série. Zoologie. IV. p. 185. 1845.
2 Bensch, Ann. d. Chemie u. Pharmacie. LXI. S. 221. 1874.
3 Ssubbotin, Arch. f. pathol. Anat. XXXVI. S. 561. 1866.
4 Ueber den Einfluss der Ernährung auf die Milchabsonderung finden sich in der landwirthschaftlichen Literatur überaus zahlreiche und ausgedehnte Untersuchungen. Die Einzelnheiten ihrer Ergebnisse gehören nicht dem vorstehenden Abschnitte dieses Handbuches, sondern der physiologischen Chemie der Secrete an. Hier kann auf diesen Gegenstand nur so weit eingegangen werden, als derselbe ein Streiflicht auf den Absonderungsvorgang wirft. — Die ausführlichsten landwirthschaftlichen Versuche sind folgende: G. Kühn, Journ. f. Landwirthschaft. 1874. S. 168 u. 295; 1875. S. 481; 1876. S. 173 u. 381; 1877. S. 332. — M. Fleischer, Ebenda. 1871. S. 371; 1872. S. 395. — Stohmann, Ztschr. f. Biologie. 1870. S. 204; Biologische Studien. Braunschweig 1873. — Weiske, Journ. f. Landwirthschaft. 1878. S. 447. Vgl. auch E. Wolff, Die Ernährung der landwirthschaftlichen Nutzthiere. Berlin 1876. — J. König, Die menschlichen Nahrungs- und Genussmittel. II. Berlin 1880.

Interessanter, als dieses allgemeine Resultat, bezüglich dessen alle Beobachter übereinstimmen, ist die weitere, durchgehends bestätigte Thatsache, dass den vorwiegendsten Einfluss auf die Quantität und Qualität der Milch die Zufuhr von Albuminaten in der Nahrung bedingt. Steigerung derselben wirkt sowohl auf die Grösse des Milchertrages im Ganzen, als auf den Gehalt der Milch an ihren wesentlichen Bestandtheilen, und zwar in erster Linie auf ihren Gehalt an Fetten, weniger auf den Reichthum an Eiweisskörpern ein.

Für den Einfluss der Albuminate in der Nahrung auf die Grösse des Milchertrages stehen zahlreiche Beobachtungsreihen in den unten citirten Arbeiten ein. Wie bedeutend derselbe ist, lehrt z. B. eine Versuchsreihe von Weiske an einer Ziege, die in einer ersten Fütterungsperiode täglich 1500 Grm. Kartoffeln und 375 Grm. Strohhäcksel erhielt und dabei 739 Grm. Milch lieferte, in einer darauf folgenden Periode bei Zusatz von 250 Grm. Fleischmehl zu dem früheren Futter dagegen 1054 Grm. Milch gab.

Nicht minder hervorstechend, wie bei Herbivoren, ist die Einwirkung des Nahrungseiweiss bei Carnivoren. Ssubbotin[1] fand bei einer mit Fleisch gefütterten Hündin die Milchdrüsen so prall gefüllt, dass er leicht 40 bis 100 Ccm. Secret entleeren konnte, während dasselbe Thier bei Kartoffeldiät schlaffe Drüsen hatte und kaum die für die Analyse hinreichende Menge Flüssigkeit hergab.

Mit der Milchmenge steigt bei reichlicher Albuminatzufuhr der Gesammtgehalt an festen Theilen, ganz vorzugsweise aber der Gehalt an Fetten. So fand Franz Simon[2] in der menschlichen Milch

	Wasser	Feste Theile	Butter	Casein	Zucker u. Extractivstoffe
I. Bei sehr spärlicher Diät	914,0	86,0	8,0	35,5	39,5
II. Eine Woche später nach sehr fleischreicher Nahrung	880,6	119,4	34,0	37,5	45,4

Während der Belagerung von Paris untersuchte E. Decaisne[3] die Milch mehrerer Frauen bei sehr spärlicher und nach mehrtägiger reichlicher Kost und fand im Mittel

	Wasser	Albuminate	Fette	Zucker	Salze
I. Bei ärmlicher Nahrung	88,3	2,41	2,98	6,07	0,24
II. Bei reichlicher Nahrung	85,79	2,65	4,46	6,71	0,39

1 Ssubbotin, Arch. f. pathol. Anat. XXXVI. S. 567. 1866. Vgl. auch C. Voit, Ztschr. f. Biologie V. S. 144. 1869.
2 F. Simon, Handbuch der med. Chemie. II. S. 286. Berlin 1846.
3 E. Decaisne, Compt. rend. 1873. S. 119.

Die von Ssubbotin untersuchte Hundemilch enthielt

	Bei Kartoffel-nahrung	Bei Fleisch-nahrung
Feste Theile	170,47	227,39
Wasser	829,53	772,61
Albumin	39,24	39,67
Casein	42,51	51,99
Fett	49,82	106,39
Zucker	34,15	24,92
Salze und Extractivstoffe	4,75	4,42

Bei Weiske's Ziege stieg in den schon oben erwähnten Fütterungsreihen der Procentgehalt der Milch an Fett nach Zusatz des Fleischmehls zur Nahrung von 2,71 % auf 3,14 % und die tägliche absolute Fettmenge von 19,96 auf 33,21 Grm. Sonach verhält sich die Milch des Menschen, der Carnivoren und Herbivoren gegenüber Vermehrung des Nahrungseiweisses im Wesentlichen gleich: die vermehrte Zufuhr kommt ausser der Milchmenge im Ganzen in erster Linie dem Fettgehalte zu Gute. Bei Kühen scheint nach zahlreichen Beobachtungsreihen von G. Kühn[1] das relative Verhältniss von Casein und Fett nicht in so hohem Grade durch die Albuminatzufuhr beeinflusst zu werden und ganz namentlich der Erfolg der Nahrungsänderung theils durch die Individualität der Thiere, theils durch ihren allgemeinen Ernährungszustand und die Periode der Lactation, in welcher sich dieselben befinden, beeinflusst zu werden.

Für die Vorstellung von dem Absonderungsvorgange sind diese Erfahrungen von hohem Interesse. Sie würden völlig unverständlich sein, wenn die Milch, hier und da in früherer Zeit geäusserten Auffassungen gemäss, ein Blut- oder Lymphtranssudat darstellte. Wir wissen aber, dass die Bildung des Secretes zu dem Wachsen und Schwinden der Drüsenzellen in Beziehung steht. Der Aufbau von Zellen setzt Albuminate als Baumaterial voraus; mit der reichlicheren Zufuhr des letzteren steigt nach Ausweis der Versuche offenbar die Productivität der secernirenden Elemente. (Vgl. Erstes Capitel II, c.) Aber diese von vornherein sich aufdrängenden Bemerkungen erschöpfen doch noch keineswegs den Sachverhalt. Wenn die Albuminate den gesammten Milchertrag in hohem Maasse steigern, so heisst das zunächst nichts Anderes, als dass sie vermehrte Wasserabsonderung veranlassen. Secernirt nun die einzelne Zelle stärker in dem Maasse, als sie reichlicher ernährt wird? Oder vermehrt sich die Zahl der secernirenden Elemente? Für die erstere Annahme, die ich nicht bestreiten will, dürfte es doch jedenfalls an bestimmten

1 Vgl. die Discussion der Versuche im Journ. f. Landwirthschaft. Jahrg. 1877.

Anhaltspuncten fehlen, nicht so für die zweite. Denn ich glaube mich nicht darin zu täuschen, dass wenigstens in der ersten Zeit der Lactation die Drüse bei reichlicher Ernährung wirklich wächst, indem sich durch Sprossung neue Alveolen aus den vorhandenen bilden, mit deren Entstehen natürlich die Menge des Absonderungsproductes zunehmen muss. Damit stimmt überein, dass der Einfluss veränderter Ernährung sich nicht sofort, sondern erst nach einiger Zeit geltend macht, dass er nach G. KÜHN in der ersten Periode der Lactation wirksamer ist, als in der spätern, in welcher die Drüse sich ja zur Involution anschickt, also neue Alveolen zu bilden nicht mehr Neigung hat, dass endlich ebenfalls nach den genauen Beobachtungen KÜHN's die durch gesteigerte Albuminatzufuhr herbeigeführte Aenderung der Absonderung häufig nicht wieder rückgängig wird, wenn die Albuminatzufuhr wieder sinkt, — vorausgesetzt, dass sie für die Erhaltung ordentlichen Ernährungszustandes ausreichend bleibt. Ist erst die Vergrösserung des Absonderungsorganes erreicht, so genügen zur Unterhaltung seiner Function geringere Eiweissmengen.

Wenn ferner mit der Menge des Secretes sein Gehalt an Trockensubstanz in die Höhe geht, so beweist diese Thatsache, dass die Albuminatzufuhr auch auf den Stoffwandel der einzelnen Zelle wirkt, indem sie schnellere Erneuerung des durch die Absonderung zum Theil verbrauchten Zellenleibes möglich macht. Da endlich beim Menschen, den Carnivoren und gewissen Herbivoren in sehr ausgesprochener, bei Kühen in minder auffallender, aber immerhin doch unzweifelhafter Weise das Verhältniss der organischen Secretbestandtheile zu Gunsten des Fettes geändert wird, ergiebt sich der Schluss, dass nicht blos der Grad, sondern auch die Art des Stoffwechsels in den Zellen durch die Albuminatzufuhr beeinflusst wird. Je schneller sie bei Steigerung derselben wachsen und schwinden, desto grösser wird verhältnissmässig der in ihnen zur Fettbildung verwandte Antheil der Eiweisskörper.

Der Gehalt der Milch an Zucker ging in den Versuchen KÜHN's[1] an Kühen bei Steigerung der Albuminatzufuhr in der Regel herunter, änderte sich also in entgegengesetztem Sinne wie der Fettgehalt. Die Hundemilch enthält ebenfalls bei Fleischnahrung trotz grösserer Fettmengen weniger Zucker, als bei Kartoffelnahrung (s. oben die Tabelle von SSUBBOTIN.)

1 Vgl. namentlich KÜHN, Journ. f. Landwirthschaft. 1877. S. 350 u. fg.

2. Einfluss des Nahrungsfettes.

Viel weniger klar ausgesprochen, als der Einfluss gesteigerter Albuminatzufuhr stellt sich der Einfluss einer Vermehrung des Nahrungsfettes auf die Milchabsonderung.

Ssubbotin[1] bemerkte bei Hunden eine erhebliche Abnahme der Milchabsonderung, wenn er dem Futter beträchtliche Fettmengen zusetzte. Doch fand sich diese ungünstige Einwirkung des Fettes auf den Gesammtertrag an Milch in Beobachtungen von Voit[2] nicht bestätigt.

Eine grössere Reihe von Untersuchungen beschäftigt sich mit der Frage, ob Zusatz von Fett zur Nahrung den Fettgehalt der Milch zu steigern im Stande sei. Berücksichtigt man, dass nach den schönen Beobachtungen von Pettenkofer und Voit, deren Ergebnisse in einem andern Theile. dieses Handbuches zur Besprechung gelangen, das Fett auf die Gesammternährung den Einfluss hat, die Zersetzung der Albuminate herabzumindern und dadurch die Ausnutzung des Nahrungseiweisses für den Körper zu steigern, so lässt sich von vornherein mit Sicherheit annehmen, dass auch für die Milchabsonderung unter Umständen Hinzufügung von Fett zur Nahrung von Vortheil sein wird, sofern dadurch ein grösserer Theil des Nahrungseiweiss für den Aufbau der Drüsenzellen und dadurch mittelbar für die Fettbildung in der Drüse disponibel wird. Das Fett wird also unter Umständen, d. h. bei einer gewissen Mischung der Nahrung, wie für die Ernährung des Körpers im Allgemeinen, so auch für die der Milchdrüse und dadurch für die Milchbereitung selbst von Wichtigkeit werden können, namentlich dann, wenn die Albuminate der Nahrung für sich zur Erhaltung des Eiweissbestandes am Körper und des Eiweissbedürfnisses der Milchdrüse nicht ausreichen.

Ueber diese allgemeine Bedeutung des Fettes als Nahrungsmittel hinausgehend, lässt sich aber die weitere Frage aufwerfen ob Zusatz von Fett zu einer an sich ausreichenden Nahrung die Fettabsonderung in der Milch durch directen Uebergang in dieselbe zu steigern vermöge.

Ausgedehnte Beobachtungen von Kühn scheinen diese Frage zu verneinen. Bei Kühen wurde zu ihrem Normalfutter in einer Reihe von Versuchen ein Beifutter aus Malzkeimen, in einer andern Reihe von Versuchen ein Beifutter aus Palmkernmehl gegeben, beide Beifutter von ungefähr gleichem Albuminatgehalt, letzteres aber von

1 Ssubbotin, Arch. f. pathol. Anat. XXXVI. S. 569. 1866.
2 C. Voit, Ztschr. f. Biologie. V. S. 139. 1866.

erheblich höherem Fettgehalt. Die durchschnittlich in der täglichen Milch ausgeschiednen Fettmengen stiegen in beiden Fällen, aber bei dem fettreichen Palmkernfutter nicht mehr, als bei dem fettärmeren Malzkeimfutter, so dass offenbar die Steigerung nur auf die Mehrzufuhr von Albuminaten zu beziehen war[1].

Nur in scheinbarem Widerspruche mit diesen Resultaten stehen Ergebnisse von Weiske[2] an Ziegen, in denen allerdings bei fettreicher Nahrung der Procentgehalt der Milch an Fett stieg, aber die absoluten täglichen Mengen merklich sanken, weil die täglichen Milchquanta heruntergingen, — ähnlich wie es in Ssubbotin's Versuchen an Hunden der Fall war. Man darf also wohl annehmen, dass die täglich in der Milch ausgeschiednen Fettmengen in hohem Grade unabhängig von der Menge des Nahrungsfettes sind und dass die letztere erst dann von Wichtigkeit wird, wenn die übrigen Nahrungsbestandtheile ohne den Fettzusatz für die Erhaltung eines kräftigen Ernährungszustandes im Allgemeinen ungenügend werden.

In der lehrreichen Versuchsreihe von Weiske an einer Ziege wurden folgende Ziffern für die procentischen und absoluten Fettmengen gewonnen:

Tägliches Futter	Milchmenge	Fett %	Tägliche Fettmenge der Milch
1500 Kartoffeln + 375 Strohhäcksel	739,0	2,7	19,96
Dasselbe + 250 Fleischmehl	1054	3,14	33,21
Statt des Fleischmehls 250 Kleie + 125 Oel	588	5,09	29,74
Statt des Oels 85 Stearin	506,2	4,40	22,3

Für die Theorie der Milchabsonderung ergiebt sich aus jenen Erfahrungen der schon durch anderweitige, oben besprochene Beobachtungen unterstützte Schluss, dass ein unmittelbarer Uebergang von Nahrungsfett in das Secret nur unter besondern Umständen und sicher nur innerhalb enger Grenzen stattfindet.

II. Einfluss der Entleerung der Milchdrüse auf die Zusammensetzung des Secretes.

In einer mir nicht zugänglichen Arbeit von Parmentier und Deyeux[3] findet sich zuerst die seitdem allseitig bestätigte Angabe, dass die Zusammensetzung der Milch während der Entleerung der

1 G. Kühn, Journ. f. Landwirthschaft. 1876. S. 381—389.
2 Weiske, Ebenda. 1878. S. 447.
3 Parmentier & Deyeux, Traité sur le lait.

Drüse sich ändert: der Wassergehalt sinkt, der Gehalt an festen Bestandtheilen steigt.

So fand J. Reiset[1] den Procentgehalt der menschlichen Milch an festen Bestandtheilen in einer Reihe von Untersuchungen

Vor dem Anlegen des Kindes	nach dem Anlegen des Kindes
10,58 %	12,93 %
12,78 %	15,52 %
13,46 %	14,57 %

Bei dem Wachsen des Gehaltes ist ganz vorzugsweise das Fett interessirt, in minderem Grade (nach einigen Angaben sogar gar nicht) das Casein.

Peligot[2] liess die Milch einer Eselin in drei Portionen auffangen und erhielt bei der Analyse die folgenden Ziffern

	I. Portion	II. Portion	III. Portion
Butter	0,96	1,02	1,52
Milchzucker . . .	6,50	6,48	6,50
Casein	1,76	1,95	2,95
Feste Theile . . .	9,22	10,45	10,94
Wasser	90,78	89,55	89,66

Während hier der Fett- und Caseingehalt gleichzeitig in die Höhe geht, findet in andern Untersuchungen vorzugsweise Steigerung des Fettgehaltes statt.[3]

Es ist vielfach versucht worden, diese Erscheinung rein mechanisch zu erklären: die Fettkügelchen der in der Drüse stagnirenden Milch stiegen in den Hohlräumen derselben in ähnlicher Weise aufwärts, wie bei der Aufrahmung in der entleerten Milch, so dass die fettärmsten Portionen zuerst, die fettreichsten zuletzt entleert würden. Allein diese Deutung trifft sicherlich nicht das Richtige, schon deshalb nicht, weil sie für die menschliche Milch der annähernd horizontalen Lagerung der Brustdrüse wegen unmöglich wird. Es ist schon oben darauf hingewiesen worden, dass bei dem Melken nicht blos die bereits fertige Milch entleert, sondern während des Melkens neues Secret gebildet wird, wobei neuer Zerfall von Drüsenzellen und neue Ueberführung fester Bestandtheile in das Secret stattfindet. Die ersten Portionen enthalten vorzugsweise die bereits fertige Milch, den letzten Portionen wird frisch gebildete Milch zugemischt. Man

1 J. Reiset, Annales de chimie et de physique. III. série. XXV. 1849.
2 Peligot, Annales de chimie et de physique. LXII. p. 432. 1836.
3 Vgl. J. König, Die Nahrungsmittel. II. S. 210. Berlin 1860.

muss sich den zeitlichen Verlauf des Absonderungsvorganges so vorstellen, dass in der Melkpause, in welcher nach Ausweis der mikroskopischen Untersuchung die Drüsenzellen wachsen, verhältnissmässig wenig feste Bestandtheile neben verhältnissmässig vielem Wasser abgesondert werden, während im Ablaufe des Melkens ebenfalls nach Ausweis der mikroskopischen Untersuchung beschleunigter Zerfall der Milchzellen und damit beschleunigte Absonderung der festen Bestandtheile neben allmählich versiegendem Wasserstrome stattfindet. Mit dieser Auffassung stimmt es überein, dass nach REISET der Unterschied der Anfangs- und Endmilch um so erheblicher ausfällt, je länger die Pause zwischen je zwei Abmelkungen ist, denn um so grössere Ausbildung werden die Milchzellen erreichen.

REISET fand die Procentgehalte bei seiner Kuh No. 1 in folgender Weise abhängig von den Melkpausen:

Zeit seit dem letzten Melken	Procentgehalt der Anfangs-	der Endmilch
12^h	9,33	16,04
6^h	12,80	16,06
$2^h\ 30'$	12,84	13,08

Es entspricht ferner der obigen Darstellung, welche annimmt, dass in den Melkpausen relativ mehr Wasser abgesondert wird, die von PELIGOT festgestellte Thatsache, dass die Gesammtmilch um so wasserreicher wird, je längere Zeit seit dem letzten Melken verflossen ist. Würden in den Pausen Wasser und feste Bestandtheile in fortdauernd gleichem Verhältnisse abgesondert, so müsste ja die Zusammensetzung der Milch von der Länge der Pausen unabhängig sein.

In PELIGOT's Beobachtungen enthielt die Eselsmilch

Melkpause	$1^1/_2$ St.	6 St.	24 St.
Butter	1,55	1,40	1,23
Zucker	6,65	6,40	6,33
Casein	3,46	1,55	1,01
Wasser	88,34	90,63	91,44

III. Einfluss der Lactationsdauer.

Abgesehen von den schnellen Veränderungen, welche das Secret der Milchdrüsen in den ersten Tagen nach der Geburt erfährt, stellt sich im Laufe der Lactation eine allmähliche Zunahme des Albuminatgehaltes bei gleichzeitiger Abnahme des Fett- und Zuckergehaltes heraus. Es lässt sich erwarten, dass eine über die Lactationszeit sich erstreckende systematische Untersuchung der Milchdrüsen entsprechende Aenderungen ihrer

Zellen, d. h. geringgradigere Verfettung, nachweisen würde. Derartige Beobachtungsreihen bleiben zukünftiger Forschung anheimgestellt. — Die durch Analyse festgestellten Einwirkungen des Alters, der Tageszeit, der Menstruation u. s. f. lassen sich für die Theorie der Absonderung bis jetzt noch nicht verwerthen.

ANHANG.

Die Absonderung des Hauttalges.

Die Absonderung des Hauttalges hat zwar an sich kein tiefer gehendes physiologisches Interesse, verdient aber doch eine gewisse Berücksichtigung, weil dieselbe oft als ein Analogon der Milchabsonderung betrachtet und zur Erläuterung der bei der letzteren stattfindenden physiologischen Processe herangezogen worden ist.

Die bekanntlich meistentheils in Gemeinschaft mit den Haaren, an einzelnen Hautstellen aber auch selbstständig vorkommenden Talgdrüsen stellen birnförmige, einfache oder mehrfach getheilte Säckchen dar. Diese besitzen eine bindegewebige Wandung, auf deren Innenfläche einige Autoren eine besondre Tunica propria aufgefunden, während andre dieselbe vermisst haben.

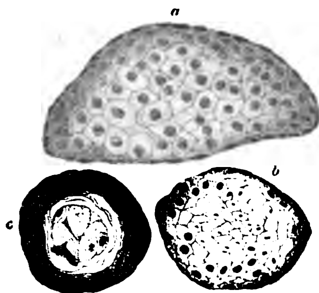


Fig. 88. Drei Durchschnitte durch verschiedene Gegenden einer MEIBOM'schen Drüse. (Vgl. den Text.)

Während KÖLLIKER[1] eine T. propria bestreitet, beschreibt BIESIADECKI[2] dieselbe als anscheinend glashelle, mit Kernen versehene Membran, welche nach Behandlung mit Argentum nitricum Zellengruppen erkennen lasse, — ähnliche W. KRAUSE[3], während TOLDT[4] die Haut vollkommen structurlos sah.

Das Innere des Säckchens ist mit Zellen nach Art eines geschichteten Epithels erfüllt, welche nur ein kleines, nach dem Drüsengange sich erweiterndes Lumen frei lassen. Ein Einblick in ihre Structur ist nur an entfetteten Präparaten (Alkohol, Terpentinöl, Canadabalsam) möglich. Fig. 88 giebt drei Durchschnitte durch ver-

1 KÖLLIKER, Microscop. Anat. II. (1) S. 186. Leipzig 1850; Gewebelehre. 5. Aufl. S. 179. Leipzig 1867.
2 BIESIADECKI, Stricker's Gewebelehre. S. 596. Leipzig 1871.
3 W. KRAUSE, Allgemeine und microscopische Anatomie. S. 112. Hannover 1876.
4 TOLDT, Gewebelehre. S. 531. Stuttgart 1877.

schiedne Gegenden der Säckchen der MEIBOM'schen Drüsen, welche Nichts als Aggregate von Talgdrüsen sind, die in einen gemeinschaftlichen Gang münden. Der Schnitt *a* geht durch den breitesten tiefsten Theil des Säckchens; er zeigt polygonale Zellen mit runden Kernen und feinkörnigem, in Carmin färbbarem Protoplasma. Der durch einen höheren Theil des Säckchens gelegte Schnitt *b* zeigt nur an der Peripherie den früheren ähnliche Zellen; in der Mitte sind sie in Folge der Umsetzung der Albuminate in Fett durchsichtiger geworden. Gleichzeitig sind die Kerne geschrumpft. Der durch den Ausgang gelegte Schnitt *c* zeigt in der Mitte das aus zerfallenen Zellen bestehende Secret, an der Peripherie die in den Ausführungsgang eingestülpte Epidermis.

Von einer eigentlichen Absonderung ist also in diesen Drüsen nicht die Rede: Wucherung des Epithels und fortschreitende Verfettung der Zellen ist das Wesentliche des Vorganges.

Aehnlich verhält sich nach ROBBY KOSSMANN[1] die Bürzeldrüse der Vögel. Sie setzt sich aus in eine gemeinschaftliche Höhle mündenden Schläuchen zusammen, innerhalb deren ebenfalls durch Zellwucherung und Verfettung das Secret entsteht. Wenn KOSSMANN einen Einfluss des Nervensystems auf die Absonderung beobachtet haben will (er sah bei Reizung der Drüsennerven das Secret ausfliessen), so handelt es sich dabei wohl nur um ein Auspressen durch die in der Drüsenhülle gelegnen glatten Muskeln.

Anders dagegen und ähnlicher den bei der Milchbildung stattfindenden Vorgängen geschieht die Bildung des Secretes in der HARDER'schen Drüse.[1] Nach den interessanten Untersuchungen von WENDT bildet sich hier das fettige Absonderungsproduct durch Ausstossung der innerhalb hoher cylindrischer Zellen entstehenden Fetttröpfchen, während die Zelle selbst, d. h. ihr Protoplasma und Kern, in der Regel erhalten bleibt und nur bei stürmischer Secretion zu Grunde geht.

---

1 ROBBY KOSSMANN, Ztschr. f. wissensch. Zool. XXI. S. 568. 593. 1871.
2 E. WENDT, Die HARDER'sche Drüse. Strassburg 1877.

Schlussbemerkungen.

Die in den vorstehenden Blättern enthaltene Darstellung der Absonderungsvorgänge kann bei dem Leser nur den Eindruck einer ausserordentlichen Lückenhaftigkeit unsrer erst in den Anfängen befindlichen Kenntnisse hinterlassen. Der Nutzen eines zusammenfassenden Rückblickes auf ein Gebiet, auf welchem noch nirgends ein fertiger Bau steht, sondern überall nur Bausteine herumliegen, muss deshalb fraglich erscheinen. Wenn ich mich dennoch zu einem solchen entschliesse, so wird er sehr kurz ausfallen, nicht von dem Gedanken eines theoretischen Versuches, sondern nur von der Absicht dictirt, Winke und Gesichtspuncte für die fernere Forschung zusammen zu stellen, welche die Früchte auch der bisherigen Bestrebungen zu ernten haben wird.

In den Drüsen laufen behufs Herstellung ihrer Absonderungsproducte zwei Reihen von Vorgängen ab, die nicht in nothwendigem Zusammenhange mit einander stehen: 1. die Bildung resp. Absonderung der specifischen Secretbestandtheile einerseits, 2. die Absonderung des Wassers andrerseits.

I. Für diejenigen Drüsen, innerhalb deren die specifischen Secretbestandtheile entstehen, — und das sind ja die meisten —, lässt sich der zeitliche und örtliche Verlauf dieses Processes zum Theil mikroskopisch verfolgen, in solchen Fällen nämlich, wo die Absonderung nicht continuirlich, sondern nur zu bestimmten Zeiten stattfindet. Aus dem Protoplasma bilden sich während des Ruhezustandes der Drüsen Substanzen, welche sich in den Zellen an bestimmten Stellen ansammeln, um bei Eintritt der Absonderung für die Bildung des Secretes verwerthet zu werden. Diese Substanzen sind nicht immer bereits fertige specifische Secretbestandtheile, sondern häufig Vorstufen derselben: so das Mucigen der Schleimzellen, die helle, nicht färbbare Substanz in den Zellen der Eiweissdrüsen, das Pro-

pepsin (pepsinogene Substanz) in den Zellen der Pylorus- und den Hauptzellen der Fundusdrüsen, das Zymogen in den Zellen des Pankreas. Bei dem Eintritt der Absonderung setzen sich jene Secretionsmaterialien in die specifischen Secretbestandtheile um und gehen als solche in das Secret über. Diese Umwandlung und Ueberführung steht nachweislich in den Schleimdrüsen und Eiweissdrüsen, wie in dem Pankreas, wahrscheinlich auch noch in andern Drüsen, unter dem Einflusse specifischer Nerven. In andern Fällen scheinen in der ruhenden Drüse bereits die specifischen Absonderungsproducte selbst bereitet zu werden und sich anzusammeln: so das Fett in den Zellen der Milchdrüsen, das diastatische Ferment in gewissen Speicheldrüsen u. s. f.

Wenn unter dem Einflusse bestimmter Bedingungen die Absonderung beginnt und die Drüsenzellen allmählich ihren Vorrath an Absonderungsmaterialien hergeben, gestaltet sich gleichzeitig ein andrer Vorgang: die Masse des Protoplasmas wächst, Dank der Zufuhr von Albuminaten von aussen, während der Zellkern eine überall wiederkehrende Umgestaltung erkennen lässt. Die Bildung neuer Secretionsmaterialien aus dem gewucherten Protoplasma hält mit dem Verbrauche derselben für das Secret, so lange die Absonderung lebhaft andauert, nicht gleichen Schritt, deshalb verarmt die Drüse allmählich an ihrem Vorrathe von Absonderungsstoffen, während ihre Zellen sich durch Protoplasmaregeneration auf Ersatz des Verlustes vorbereiten; der Ersatz tritt ein, sobald die Absonderung erlahmt oder erlischt. Wo die Regeneration des Protoplasmas bei anhaltender und lebhafter Absonderung nicht schnell genug erfolgt, um den durch die Thätigkeit herbeigeführten Verlust ausreichend zu decken, gehen die Zellen zu Grunde (Schleimdrüsen).

Die Grundzüge dieses Geschehens sind mit Hülfe des Mikroskopes für eine grosse Zahl von Drüsen in den voraufgehenden Schilderungen verfolgt worden. Für die Leber liegen bisher nur Andeutungen ähnlicher Verhältnisse vor; in der Niere aber sind entsprechende morphologische Vorgänge kaum zu erwarten, weil die specifischen Bestandtheile des Harnes nicht aus dem Protoplasma der Zellen entstehen, sondern nur vermittelst einer eigenthümlichen Thätigkeit aus der Lymphe in das Secret übergeführt werden.

Ein geistreicher englischer Forscher, LIONEL BEALE, sprach vor fast zwei Jahrzehnten die Ansicht aus, dass in jeder lebenden Zelle zweierlei Substanzen zu unterscheiden seien: die Keimsubstanz (germinal matter), — der Theil, welchen wir heute als Protoplasma bezeichnen —, begabt mit unbegrenzter Wachsthumsfähigkeit, und

die geformte Substanz (formed matter), welche, durch chemische Umwandlung jener ersteren gebildet, in verschiednen Zellen ein verschiednes Schicksal habe. In den Drüsenzellen werde dieselbe schliesslich zu Bestandtheilen des Secretes, in den Geweben zu dauernden Elementartheilen des letzteren. Secretion weicht daher von der Bildung der Gewebe nur darin ab, dass, während das Lebensende eines Keimsubstanzpartikels eines secernirenden Elementartheiles die Erzeugung von geformter Substanz ist, welche bald in die Bestandtheile des Secretes aufgelöst wird, das Ende des gewebebildenden Theilchens die Erzeugung von geformter Substanz ist, welche viel längere Zeit bestehen bleibt[1].

Um diese Anschauung für die Absonderungsprocesse durchzuführen, fehlte es dem gedankenreichen Gelehrten noch an Erfahrungsmaterial. Heute liegt dasselbe reichlich vor. In der grossen Mehrzahl der Absonderungszellen ist ein nie fehlender, periodisch wachsender und periodisch wieder schwindender Bestandtheil nachgewiesen, aus dem sich die Absonderungsmaterialien erzeugen. Er tritt meist unter der Gestalt netzförmig angeordneten feinkörnigen Protoplasmas auf; in der Pankreaszelle abweichend als helle Aussenzone ihres Leibes. Wie von ihm die Bildung der Absonderungsproducte ausgeht, ist weitläufig erörtert worden.

II. Aber freilich ist damit der Vorgang der Absonderung nicht erschöpft. Ein zweites Glied desselben besteht in der Secretion des Lösungswassers für die Secretbestandtheile, welche unabhängig von der Bildung und Absonderung der letzteren vor sich geht.

So weit bis jetzt zu übersehen, beruht die Wasserabsonderung nirgends auf einfacher mechanischer Filtration durch den Druck des Blutes oder der Lymphe, oder auf einer ihren Bedingungen nach physikalisch definirbaren einfachen Diffusion, sondern überall auf der activen Thätigkeit lebender Zellen, betreffs welcher andere als rein hypothetische Vorstellungen (vgl. Abschn. I) noch nicht möglich sind. Für die meisten Drüsen ist diese Auffassung allgemein unbestritten; für die Nieren habe ich sie durch eine Reihe von Gründen zu unterstützen versucht.

Selbstverständlich sind die Mittel, welche in den Drüsen zur Herstellung des Wasserstromes aufgeboten werden, nicht andrer als chemischer und physikalischer Natur. Aber wir sind bis jetzt ausser Stande, die chemischen und physikalischen Hülfsmittel zu bezeichnen, welche in der absondernden Drüse in Wirksamkeit treten. Wie wir

1 L. Beale, Die Structur der einfachen Gewebe des menschlichen Körpers. Deutsch von J. Victor Carus. S. 93. Leipzig 1862.

dem Muskel vorläufig Contractilität oder contractile Kräfte zuschreiben, um damit auszudrücken, dass es eine im Einzelnen noch nicht genau gekannte Summe physikalischer und chemischer Vorgänge ist, welche sich in seinem Innern behufs seiner Verkürzung und der damit einhergehenden Entwicklung lebendiger Kräfte vollziehen, so kann man der Drüse vorläufig secretorische Kräfte beilegen, deren Wesen die Zukunft genauer zu ergründen und zu bezeichnen haben wird. Freilich steht eine Theorie der Secretionskraft noch in viel weiterer Ferne, als eine Theorie der contractilen Kraft, für welche so umfangreiche Vorarbeiten in der Erforschung der chemischen und physikalischen Eigenschaften des ruhenden und des thätigen Muskeln vorliegen, dass der Versuch einer solchen schon nicht mehr aussichtslos erscheint.

Bei dem Mangel eingehender Kenntnisse ist die Bezeichnung der Punkte, auf welche die Zukunft ihr Augenmerk zu richten haben wird, ein kaum dankbares Unternehmen.

1. Der Sitz der Secretionskraft ist in den Drüsenzellen gegeben. Wenn früherhin hier und da der Gedanke ausgesprochen worden ist, die Membranae propriae möchten die Flüssigkeitsabsonderung herstellen, so scheint zwar die constante Anwesenheit dieser Drüsenhüllen bei den höheren Thieren denselben eine functionelle Bedeutung beizumessen; allein zahlreiche Beispiele secretorischer Apparate bei niederen Thieren beweisen, dass Absonderung auch ohne Tunicae propriae zu Stande kommt.

Da die Drüsenzellen sich aus morphologischen Bestandtheilen verschiedner Art zusammensetzen, von denen die einen beständig vorhanden sind, die andren zeitweise fehlen können, wird die Secretionskraft nur den constanten Theilen der Zellen zugeschrieben werden dürfen.

In der That, die Flüssigkeitsabsonderung im Pankreas kann lebhaft stattfinden, während die körnigen Innenzonen seiner Zellen geschwunden sind, der Wasserstrom der Submaxillaris unvermindert fortdauern, wenn ihr Mucigen bis auf ein Minimum verbraucht ist. Dort wird also die helle Aussenzone, hier das netzartig angeordnete Protoplasma für die Wasserabsonderung verantwortlich gemacht werden müssen. Von den Magendrüsen sondern nur die des Fundus grössere Mengen dünner Flüssigkeit ab; die Ursache wird in den Belegzellen zu suchen sein, deren die ein zähes Secret bildenden Fundusdrüsen entbehren.

2. In gewissen Drüsen bethätigt sich die Secretionskraft nur unter dem Einflusse von Nerven, die von Aussen her an die Organe herantreten (Speichel-, Schleim-, Thränen-, Schweissdrüsen u. s. f.), in

andern wirkt der secretorische Apparat automatisch (Leber, Niere), wobei freilich dahin gestellt bleiben muss, ob die Automatie auf intraglanduläre nervöse Vorrichtungen oder auf die Secretionszellen selbst zu beziehen sei. Wahrscheinlich ist die erstere Annahme nicht, am allerwenigsten nothwendig, wie die seit Darwin genauer studirten pflanzlichen Absonderungsvorgänge lehren.

3. Innerhalb gewisser, für verschiedne Drüsen verschieden weit gesteckter, Grenzen steigt und sinkt die Leistung der Secretionskraft mit der Blutmenge, welche in der Zeiteinheit an den Drüsenzellen vorüberströmt.

In ausgeprägtester Weise tritt diese Abhängigkeit bei der Niere hervor, bei welcher jede Beschleunigung oder Verlangsamung des Blutstromes entsprechende Aenderungen der Wasserabsonderung herbeiführt. Auffallend genug macht sich dasselbe Verhältniss auch noch bei der Leber geltend, am wenigsten auffallend bei den Speicheldrüsen. Doch ist auch hier baldige Erlahmung der Thätigkeit unverkennbar, wenn die Blutdurchfuhr unter eine gewisse Grenze sinkt.

In diesem Verhältnisse liegt der teleologische Sinn der Einrichtung, dass überall während der Thätigkeit der Drüsen ihre Gefässe — unter der Einwirkung vasodilatatorischer Nerven — sich hochgradig erweitern. Es sollen die Zellen während der Absonderung unter möglichst günstige Bedingungen ihrer Function gesetzt werden, durch möglichst reichliche Versorgung mit Absonderungs- und Ernährungsmaterial, wie mit dem unentbehrlichen Sauerstoff.

Vorübergehende Unterbrechung des Blutstromes hat für alle Drüsen vorübergehende Störung der Absonderungsfähigkeit ihrer Zellen zur Folge, welche bei Wiederherstellung des Kreislaufes sich erst allmählich wieder ausgleicht.

4. In der Regel ist mit der Drüsenthätigkeit lebhafte Bildung von Kohlensäure verbunden, wie der reiche Kohlensäuregehalt der Secrete (Speichel, Galle, Pankreassaft u. s. f.) lehrt, welcher weit über den des Blutes hinausgeht. Fraglich muss es freilich bleiben, ob die Kohlensäurebildung durch diejenigen Vorgänge bedingt ist, welche die Wasserabsonderung einleiten, oder durch die chemischen Processe innerhalb der Drüsenzellen, welche die Bildung der Absonderungsproducte und das Wachsthum des Protoplasma's begleiten.

5. Der gleiche Zweifel gilt in Bezug auf die während der Absonderung eintretende Wärmebildung, welche durch den Vergleich der Temperatur des zufliessenden Blutes und der dem Organ entströmenden Flüssigkeiten (Venenblut, Secret) nachgewiesen wird.

6. Bezüglich gewisser Drüsen (vgl. Abschnitt VIII) sind Erfah-

rungen über ihr elektrisches Verhalten während der Ruhe und der Thätigkeit gemacht worden, welche Aenderungen desselben bei Eintritt der Absonderung nachweisen.

7. Endlich sind in ganz vereinzelten Fällen an den Drüsenzellen während ihrer Thätigkeit Formveränderungen wahrgenommen worden. So, wie oben berichtet, durch KÜHNE und LEA an dem Pankreas, so ganz neuerdings durch STRICKER an den Drüsen der Haut und Nickhaut des Frosches[1]. Hier ist schon an den ruhenden Zellen ein langsames Wogen im Innern wahrzunehmen. Bei der Reizung verstärkt sich dasselbe, gleichzeitig vergrössern sich die Zellen so sehr, dass die in dem Lumen der Drüsen vorhandene Flüssigkeit nach Aussen gedrängt wird. STRICKER bezeichnet auf Grund dieser Beobachtung die secretorischen Drüsennerven als motorische. Nach Schluss der Reizung kehren die Zellen zu ihrer ursprünglichen Gestalt zurück. So interessant seine Beobachtung, so scheint mir die Deutung derselben doch zweifelhaft, wenn anders ich dieselbe im Sinne jenes Forschers auf Grund seiner sehr kurzen vorläufigen Mittheilung richtig dahin auffasse, dass er in einem durch die Nervenreizung angeregten activen Vergrösserungsbestreben des Zellenleibes das Wesentliche des Absonderungsvorganges sieht. Es wäre ja doch ebenso gut denkbar, dass durch irgend welche unbekannte Kraft Flüssigkeit in die Zelle übergeführt würde und die Vergrösserung die Folge der hierdurch nothwendig bedingten Volumszunahme darstellte.

Mit den aufgezählten Punkten, deren Begründung die vorausgehende Darstellung enthält, ist Alles erwähnt, was bisher die Forschung bezüglich der allgemeinen Bedingungen der Wasserabsonderung in den Drüsen zu ermitteln im Stande gewesen ist. Der positive Gewinn ist bisher gering genug. Die künftige Untersuchung wird, wenn ich mich nicht täusche, zunächst sich einerseits nach dem Vorgange von KÜHNE und STRICKER der directen Beobachtung lebender Drüsen zuzuwenden, andrerseits die bisher fast ganz vernachlässigte Chemie der Drüsen im ruhenden und im thätigen Zustande ins Auge zu fassen haben, falls eine genauere Bestimmung der secretorischen Kräfte ermöglicht werden soll.

---

1 S. STRICKER in einem Separatabzuge einer vorliegenden Mittheilung, deren Ort nicht angegeben ist; später in den Wiener medic. Blättern. 1879. No. 43. S. 1039.

NACHTRÄGE.

Während des Druckes der vorstehenden Arbeit sind einige neue, die Absonderungsvorgänge betreffende Untersuchungen erschienen, welche nachträgliche Berücksichtigung verdienen.

1. Zur Theorie der Speichelabsonderung.

STRICKER und SPINA[1] haben auf Grund interessanter Beobachtungen an den Drüsen der Froschhaut eine allgemeine Theorie der Absonderungsvorgänge in den acinösen Drüsen entwickelt, welche einige Bemerkungen nothwendig macht.

Die Drüsen der Nickhaut und Schwimmhaut haben im Ruhezustande eine Auskleidung von sehr flachen und niedrigen Zellen. Bei directer oder indirecter (vom Nerven aus) electrischer Reizung tritt einerseits eine Verkleinerung der Drüsen durch Einschnürungen an ihrem Umfange, andrerseits eine so erhebliche Vergrösserung der Zellen ein, dass im günstigen Falle das ursprünglich sehr weite Lumen ganz verschwindet. Dadurch wird das in dem Lumen der Drüse vorhandene Secret nach aussen getrieben. Nach Unterbrechung des Reizes kehren die Zellen allmählich zu ihrer ursprünglich flachen und niedrigen Gestalt mehr oder minder vollständig zurück und geben dabei die während der Reizung von aussen her aufgenommene Flüssigkeit an das Lumen ab. — Die Vergrösserung der Zellen bei der Reizung, welche bereits ENGELMANN[2] beschrieben, halten STRICKER und SPINA für eine active Expansion, in Folge deren Flüssigkeit durch die Drüsenwand angesogen wird; doch geben sie die Möglichkeit zu, dass die Vergrösserung auch Folge einer auf irgend eine andre Weise herbeigeführte Ueberführung von Flüssigkeit in die Zelle sein könne.

Gewiss werden die Untersuchungen für die Weiterentwicklung der Secretionslehre von Bedeutung werden. Vorläufig indess scheinen mir die Verfasser mit ihren Schlüssen weiter zu gehen, als die Beobachtungen es rechtfertigen.

Selbst wenn man mit STRICKER und SPINA die Vergrösserung der Zellen bei der Reizung als primären activen Vorgang und das Eindringen von Flüssigkeit in dieselben als Folge eines in ihrem Innern durch die active Vergrösserung erzeugten negativen Druckes ansehen will, erklärt diese Auffassung für sich, soweit ich sehe, keineswegs die Flüssigkeitsbewegung bei der Absonderung, welche ja aus der Umgebung der Drüse nach ihrem Lumen gerichtet ist. Denn es ist nicht abzusehen, weshalb die activ sich vergrössernden Zellen nicht die in dem Lumen der Drüse bereits vorhandene Flüssigkeit aufsaugen, mit welcher sie ja in unmittelbarer Berührung stehen, sondern die ausserhalb der Drüsenwand befind-

1 STRICKER & SPINA, Sitzgsber. d. Wiener Acad. LXXX. 3. Abth. Juliheft 1879.
2 ENGELMANN, Arch. f. d. ges. Physiol. V. S. 513 u. fg. 1872.

liche Flüssigkeit, die ja doch, um in die Zellen zu gelangen, erst den Widerstand der Wand zu überwinden hat. Man müsste die Hypothese von Stricker und Spina behufs einer Beantwortung jener Frage durch eine Hilfshypothese ergänzen, nämlich annehmen, dass die Innengrenze der Zellen vermöge irgend welcher Eigenthümlichkeiten ihres Baues der Flüssigkeitsbewegung nach dem Innern der Zellen hin grössere Widerstände entgegensetzt, als die Summe der durch die Aussengrenze der Zellen und die dicke Drüsenwand gesetzten Widerstände. Wenn aber in der That die äusseren Widerstände für die Flüssigkeitsbewegung geringer sind als die inneren, so müsste bei der Wiederverkleinerung der Zellen die in ihnen enthaltene Flüssigkeit nach aussen, statt in das Drüseninnere gepresst werden, wenn man nicht noch eine dritte Hypothese zu Hilfe nehmen will, darin bestehend, dass für die Bewegung von Flüssigkeit in die Zelle hinein die Aussenwiderstände, für die Bewegung von Flüssigkeit aus der Zelle heraus dagegen die Innenwiderstände die kleineren seien. Es kann nun freilich gar nicht anders sein, als dass durch irgend welche Einrichtung in den Drüsenzellen der Bewegung der Flüssigkeit durch dieselben eine bestimmte Richtung ertheilt wird. Die Hypothese von Stricker und Spina giebt aber von solchen Einrichtungen, so weit ich sehe, keine Andeutung und deutet deshalb nicht ohne Weiteres den Hergang bei der Wasserabsonderung.

Jene Hypothese ist aber auch aus einem zweiten Grunde nicht zureichend. Wenn nach derselben die Zellen während der Nervenreizung sich vergrössern und dadurch Flüssigkeit aus der Drüse verdrängen, nach Unterbrechung der Reizung sich wieder verkleinern, so wird bei lange anhaltender Reizung die Entleerung sich auf die erste Zeit derselben beschränken müssen, da ja während der Dauer der Erregung die Zellen vergrössert bleiben. Aus einer Speicheldrüse tropft aber bei passender Reizung das Secret einen ganzen Tag hindurch ununterbrochen ab. Soll also der von Stricker und Spina angenommene Mechanismus auch hier Geltung haben, so müssen die Zellen der Speicheldrüsen im Sinne jener Vorstellung sich während der ganzen Reizungsdauer abwechselnd vergrössern und verkleinern, also wie rhythmisch arbeitende Pumpen wirken.

Wenn aus ihren Beobachtungen an den Froschhautdrüsen Stricker und Spina gewisse Rückschlüsse auf von mir gemachte Beobachtungen an den Speicheldrüsen ableiten, so kann ich ihnen in vielen Beziehungen nicht beitreten. Aus einer Reihe von verschiedenartigen Wahrnehmungen habe ich die Hypothese besondrer „trophischer Drüsennerven abgeleitet (Abschnitt I). Zu diesen Beobachtungen gehörte unter andern die Thatsache, dass bei verstärkter Reizung der cerebralen Absonderungsnerven das Secret nicht blos erheblich schneller fliesst, sondern auch erheblich reicher an organischen Bestandtheilen wird. Ich würde der Erste sein, die unbequeme und verwickelte Hypothese der „trophischen“ Nerven fallen zu lassen, wenn sich irgend eine einfachere Erklärung für die Erscheinungen ergäbe, die mich zu derselben geführt haben. Stricker und Spina glauben nun für die eben angeführte Thatsache eine ungezwungenere Deutung gefunden zu haben; ich muss aber doch entgegnen, dass so einfach die Dinge nicht liegen, wie jene Forscher meinen. Sie sagen nämlich: Ein starker Reiz könne eine energische Contraction der Acini be-

wirken, bei welcher Massen ausgepresst würden, die mit den Zellen in unmittelbarer Berührung und deshalb concentrirter waren; ein geringerer Reiz bringe eine weniger starke Contraction, eine unvollkommenere Entleerung der Acini zu Wege und fördere Massen zu Tage, die nicht in unmittelbarer Berührung mit den Zellen und deshalb weniger concentrirt sind. — An den Speicheldrüsen, deren Acini keine glatten Muskeln in ihrer Wand haben, wie die Froschdrüsen, hat noch Niemand eine Contraction der Acini während der Reizung gesehen. Und doch ist ganz neuerdings (s. den folgenden Nachtrag) die Parotis während der Absonderung direct beobachtet worden. Bestände eine Contraction der Acini, so müsste die gesammte Drüse bei Beginn der Reizung sich verkleinern, wovon auch nicht im Entferntesten die Rede ist; bei Fortdauer der Reizung, die ja continuirliche Absonderung zur Folge hat, müssten alternirende An- und Abschwellungen eintreten, die Niemand beobachtet hat. Die Entleerung concentrirten Speichels müsste bei der Deutung von STRICKER und SPINA sich auf den im Lumen im Momente der Reizverstärkung vorhandenen Inhalt beschränken, denn nur dieser hat mit den Zellen längere Zeit in Berührung gestanden. Thatsächlich wird aber concentrirtes Secret in solchen Mengen entleert, dass dieselben ganz unmöglich als präformirter Acinusinhalt angesehen werden können, sondern als während der starken Reizung von den Zellen frisch und mit grosser Geschwindigkeit gebildetes und abfliessendes Absonderungsproduct gelten müssen. Endlich kann man bei sehr schwacher Reizung Stunden lang sehr dünnes Secret gewinnen, in so grosser Menge, dass dasselbe ganz unmöglich nur centrale Acinusflüssigkeit sein kann, sondern Flüssigkeit darstellen muss, die bei der sehr langsamen Absonderung auch sehr langsam durch die Zellen befördert ist und sehr viel länger mit ihnen in Berührung gestanden hat, als das bei starker Reizung rapide ausfliessende Secret. Ich sehe also nicht die Möglichkeit, auf Grund der Betrachtungen von STRICKER und SPINA die „trophischen" Nerven aufzugeben, zumal da ja die Annahme derselben noch auf einer Reihe andrer wichtiger Thatsachen beruht.

STRICKER und SPINA deuten ferner die functionellen Veränderungen, welche ich an den Drüsenzellen beschrieben, ganz anders als ich selbst: sie betrachten die Zellen, wie ich sie nach längerer Drüsenruhe gefunden, als thätige, und die Zellen, die ich nach längerer Drüsenarbeit beobachtet habe, als ruhende, weil die erstern verhältnissmässig gross sind, wie die Zellen der Froschdrüsen während der Nervenreizung, und die letztern verhältnissmässig klein, wie die Zellen der Hautdrüsen vor und nach der Nervenreizung.

Ich habe hierzu zunächst zu bemerken, dass ich niemals ruhende und thätige Zellen beschrieben habe, denn thätige habe ich nie gesehen, sondern nur ruhende Zellen vor ihrer Arbeit und ruhende Zellen nach angestrengter Arbeit. Beiderlei Zellen unterscheiden sich aber nicht blos durch die Grösse, sondern auch durch viele andre Eigenschaften, die ich in den einzelnen Abschnitten ausführlich geschildert habe. Die durch die Thätigkeit veränderte Zelle hat namentlich gewisse Bestandtheile verloren, welche die Zelle vor der Thätigkeit besitzt. Die Uebertragung der Beobachtungen von den ruhenden und thätigen Zellen der Froschdrüsen auf andre Drüsen in dem Umfange, wie STRICKER und SPINA es

wollen, scheint mir ganz und gar unstatthaft. Noch Niemand hat an den Speicheldrüsen Acini von so weitem Lumen und mit so flachen Epithelien gesehen, wie STRICKER und SPINA es an den Froschdrüsen beschreiben. Diese Forscher behaupten nun, der Identität der Schleim- und der Froschhautdrüsen zu Liebe, dass die Zellen der ersteren Drüsen bei der üblichen Erhärtung in Alkohol durch diesen gereizt, in Thätigkeit versetzt, durch active Expansion vergrössert und in dem thätigen Zustande conservirt würden. Aber absoluter Alkohol bringt, wie kaum ein zweites Erhärtungsmittel, die Gewebe, auf die er wirkt, momentan zum Absterben, so dass an eine voraufgehende derartige Einwirkung, wie STRICKER und SPINA sie annehmen, ganz gewiss nicht zu denken ist. Ich spreche dies mit voller Sicherheit aus, weil ich sehr oft Speicheldrüsen so zubereitet habe, dass ich in dieselben vom Gange oder den Gefässen aus Alkohol injicirt habe, wobei der Tod der Zellen natürlich sofort eintritt. Vor Allem aber liegt ein sehr einfacher Gegenbeweis gegen die künstliche Hypothese von STRICKER und SPINA darin, dass Drüsen, welche der vollständig erstarrten Leiche entnommen werden, nach Alkoholerhärtung dieselben grossen Zellen zeigen, wie unmittelbar nach dem Tode in Alkohol eingelegte Drüsen. Man wird doch wohl schwerlich annehmen wollen, dass alle Drüsenzellen im thätigen Zustande absterben! Endlich ist zu bemerken, dass Schleimzellen (Becherzellen) auf der Haut niederer Wirbelthiere schon häufig während der Absonderung beobachtet worden sind, ohne dass irgend Jemand solche Wechsel der Zellgestalt gesehen hätte, wie sie die Zellen der Froschdrüsen zeigen. Bis mir also Jemand die Acini der Speicheldrüsen im Ruhezustande mit flachen Zellen und grossem Lumen zeigt, werde ich annehmen, dass sie hohe Zellen und ein kleines Lumen haben, und ich werde die verkleinerten Zellen der überanstrengten Drüsen so lange als durch die voraufgegangene Thätigkeit verändert betrachten, bis mir auf andre Weise als durch eine blosse auf das Beispiel einer andern Drüsenart gegründete Analogie bewiesen wird, dass sie ruhende Zellen der ruhenden Drüse darstellen.

2. *Veränderungen der Zellen der Eiweissdrüsen bei ihrer Thätigkeit.*

LANGLEY[1] hat die Veränderungen der Eiweissdrüsen während ihrer Thätigkeit an frischen Präparaten untersucht. Er findet an der Parotis des Kaninchens, welche er auch im lebenden Zustande bei erhaltener Circulation beobachten konnte, nicht die von STRICKER und SPINA an den Froschdrüsen beobachteten Gestaltsveränderungen. Dagegen bemerkt er, dass die auf S. 18 von mir beschriebenen, die ganzen Zellen durchsetzenden Körnchen während der Absonderung allmählich schwinden, und zwar von der peripherischen Seite der Zelle her, so dass an dieser eine helle Zone auftritt, welche sich allmählich nach der Innenseite der Zellen ausbreitet. Die thätige Zelle zeigt also im frischen Zustande eine helle Aussen- und eine körnige Innenzone, welche letztere mit der Dauer der Absonderung immer mehr sich verkleinert, so dass die Zellen zuletzt nur noch an ihren

1 LANGLEY, Journ. of physiol. II. p. 261. 1879.

Grenzen feine Säume von Körnchen enthalten. — Diese Beobachtung führt offenbar zu ähnlichen Schlüssen, wie ich sie aus meinen Untersuchungen von Alkohol-Carminpräparaten abgeleitet: in den ruhenden Zellen wird Secretionsmaterial gebildet, welches im frischen Zustande unter der Form dunkler Körnchen erscheint und für die Absonderung verbraucht wird. Bei der Alkohol-Glycerinbehandlung fliessen diese Körnchen zu der von mir beschriebenen hellen Substanz, die ich als Secretionsmaterial bezeichnet habe, zusammen. Der Gehalt der Drüsenzellen an der letzteren in den Alkoholpräparaten und an dunkeln Körnchen an frischen Präparaten ist durchaus einander entsprechend. LANGLEY's Untersuchungsmethode lehrt aber, was bei der meinigen zu finden unmöglich war, dass die Abführung des Absonderungsmaterials in das Secret ähnlich wie im Pankreas durch allmähliches Vorrücken von dem äussern nach dem innern Ende der Zellen geschieht. Die sonstigen von mir beschriebenen Veränderungen der Zelle (Zunahme des Protoplasmas, Aenderung des Kernes) lassen sich an den frischen Zellen nicht wahrnehmen. — In der Hauptsache ähnlich wie an der Parotis des Kaninchens fand L. die Veränderungen an den übrigen von ihm untersuchten Eiweissdrüsen (Parotis der Katze, Ratte, Submaxillaris, Infraorbitalis und Lacrymalis des Kaninchens). Bezüglich der Parotis des Hundes liegt nur ein Versuch vor, der offenbar eine nicht normale Drüse betraf, denn L. erhielt ein sehr consistentes, schleimhaltiges Secret (vgl. S. 25), wie es mir öfters ebenfalls vorgekommen, aber keineswegs die Regel ist.

Eine Differenz zwischen meinen Beobachtungen und denen LANGLEY's liegt darin, dass dieser Forscher die Kaninchenparotis nach Pilocarpin-Injection ebenfalls hochgradig verändert fand, während ich nach Absonderung von 12—15 Ccm. Pilocarpin-Speichel noch kaum eine Wandlung constatiren konnte, die doch nach Entleerung von 2—3 Ccm. sympathischen Speichels so sehr auffällig ist. Allein ich habe schon oben (S. 61) bemerkt, dass die Einwirkung des cerebralen Secretionsnerven oder des Pilocarpin in längerer Zeit ähnliche Veränderungen hervorruft, wie der Sympathicus in kürzerer Zeit, und die schnellere Einwirkung des letzteren hat auch L. constatirt.

3. Morphologische Veränderungen der Zellen der Pylorusdrüsen und der Hauptzellen der Fundusdrüsen bei der Thätigkeit.

LANGLEY und SEWALL[1] finden denselben Unterschied zwischen den Zellen der Pylorusdrüsen und den Hauptzellen der Fundusdrüsen, auf welchen ich auf S. 96 aufmerksam gemacht habe.

Die dunkeln groben Körnchen der Hauptzellen schwinden nach ihren Beobachtungen allmählich während der Verdauung, gleichzeitig nimmt, in Uebereinstimmung mit GRÜTZNER, der Pepsingehalt ab. Wie bezüglich der Zellen der Eiweissdrüsen, so führen auch bezüglich der Hauptzellen der Fundusdrüsen ihre Untersuchungen an frischen Präparaten zu demselben Resultate, wie die meinigen an Alkoholpräparaten: Im Hunger-

1 LANGLEY & SEWALL, Journ. of physiol. II. p. 282. 1879.

zustande sammelt sich in den Zellen Absonderungsmaterial an, welches an Objecten ersterer Art unter der Form grober dunkler Körnchen, an Objecten der zweiten Art, an welchen die Körnchen in Folge der Präparation zusammengeflossen sind, als helle, nicht färbbare Substanz in den Zellen auftritt. Bei der Absonderung geht dieses Secretionsmaterial den Zellen mehr oder weniger vollständig verloren. Die sonstigen, an Alkoholpräparaten gewinnbaren Erfahrungen (Wachsthum des Protoplasmas, Aenderungen des Kernes) sind an frischen Präparaten nicht sichtbar.

Ganz ähnliche Beobachtungen über das Verhalten der Pepsin bildenden Zellen haben die Verfasser an den Drüsen der Speiseröhre des Frosches und des Magens von Tritonen angestellt.

4. *Unabhängigkeit der Pepsinbildung von den Belegzellen der Fundusdrüsen.*

Langley und Sewall haben an dem Magen des Kaninchens einen neuen Beweis für die Unabhängigkeit der Pepsinbildung von den Belegzellen gefunden. Die Drüsen der grossen Curvatur enthalten bei diesem Thiere sehr viele, die der kleinen Curvatur fast gar keine Belegzellen; trotzdem ist der Pepsingehalt der Schleimhaut beider Regionen fast gleich. Die Hauptzellen in beiden Gegenden sind, wie die Zellen der Pylorusdrüsen beim Hunde, fein granulirt, die Hauptzellen der Drüsen des eigentlichen Fundus sehr grob granulirt. Der Pepsingehalt ist hier viel höher als in der Gegend der grossen und kleinen Curvatur; während der Verdauung schwinden die groben Körnchen mehr oder weniger und damit sinkt der Fermentreichthum. Die Pepsinbildung bindet sich also zwar nicht an die grobe Granulirung der Zellen, denn die Hauptzellen der kleinen und grossen Curvatur sind, obschon fein granulirt, doch pepsinhaltig; aber hoher Pepsinreichthum ist immer durch die Anwesenheit grober Körnchen ausgezeichnet. Die Verfasser gelangen zu dem von mir vertheidigten Schlusse, dass die Zellen der Pylorus- und die der Fundusdrüsen im Wesentlichen gleicher Natur seien.

5. *Einige sonstige in der Zwischenzeit erschienene Arbeiten.*

Picard, sur la secrétion biliaire. Gaz. med. de Paris 1879. Nr. 41. p. 522. (Einige Versuche über den Einfluss der Chloroform- und Morphiumnarcose auf die Gallenabsonderung, über den „Secretionsdruck“ und über Resorption in der Leber.)

Vossius, Quantitative spectralanalytische Bestimmungen des Gallenfarbstoffes in der Galle. Giessener Dissertation. Leipzig 1879. (Bestimmung des Farbstoffgehaltes der Galle mittelst der Vierordt'schen Methode bei Hunden. Nach Injection von Bilirubin in das Blut steigt der relative Gehalt der Galle an Farbstoff wie die stündliche absolute Excretionsmenge. Nach Injection von Hämoglobin tritt im Allgemeinen keine Steigerung ein; wenn danach die Secretionsgeschwindigkeit der Galle in die Höhe geht, nimmt auch die absolute stündliche Farbstoffmenge

zu, nicht aber der Procentgehalt des Secretes an Farbstoff. Der Harn blieb frei von Gallenfarbstoff. Aehnlich wirkte Injection von destillirtem Wasser oder einprocentiger Kochsalzlösung.)

DE SINÉTY, de l'innervation de la mamelle. Gaz. med. de Paris 8. Nov. 1879. p. 593. (Durchschneidung oder Reizung der Nerven der Milchdrüse bei Meerschweinchen ist ohne Einfluss auf die Absonderung; ebenso einflusslos ist die Trennung jener Nerven bei trächtigen Thieren bezüglich der Entwicklung der Drüse und des Eintrittes der Absonderung.)

ACHTER ABSCHNITT.

DIE SCHWEISSABSONDERUNG UND EINIGE VERWANDTE SECRETIONEN BEI THIEREN

VON

PROF. DR. B. LUCHSINGER IN BERN.

ERSTES CAPITEL.

Die Schweissabsonderung.

I. Einleitung.

Die Haut des Menschen und mancher Säuger besitzt das Vermögen, unter bestimmten Bedingungen einen reichlichen Strom von Flüssigkeit auf ihre Oberfläche zu ergiessen. Die natürliche Oekonomie des Thieres bedient sich, soweit ersichtlich, solcher fast ausschliesslich zum Zwecke, übermässig angestaute Wärme zu eliminiren. Damit wenigstens ist die vorwiegend wässrige, schwach alkalische [1] Beschaffenheit der Absonderung, das Fehlen spezifischer Bestandtheile, das nur zeitweilige, dann aber reichliche Auftreten der Flüssigkeit verständlich.

Bestimmte drüsige Elemente — die Schweissdrüsen oder Knäueldrüsen gelten seit langem als Sitz dieser Fähigkeit, als Quellen ächter Secretion.

Doch es fehlte auch nicht an Widerspruch. So sollte nach MEISSNER[2] die Schweissabsonderung vielmehr gleichmässig von der gesammten Haut, speziell von deren Gefässpapillen als einfache Transsudation besorgt werden und hätten insbesondere die Schweissdrüsen durchweg jene ganz andere Function der Talgbereitung. Im Folgenden findet sich eine Reihe von Thatsachen, denen gegenüber solche Lehre unhaltbar wird. Der Irrthum lag z. Th. in einer Verwechslung wahrer Secretion mit sog.

---

1 Vgl. TRÜMPY & LUCHSINGER, Arch. f. d. ges. Physiol. XVIII. S. 484—500. 1878.
2 MEISSNER, Jahresber. f. Anat. u. Physiol. 1856. S. 285 ff.

Dunstschweiss, der ja nur nach einfachen, physikalischen Gesetzen abdunstendes Wasser vorstellt, z. Th. in der irrigen Verallgemeinerung, weil einige Knäueldrüsen ausschliesslich als Talgdrüsen fungiren, so müssten überhaupt alle diess thun.

Schon Malpighi [1] bekannt, dann aber wieder vergessen, wurden die Schweissdrüsen erst durch die Untersuchungen von Brechet & Roussel de Vauzème [2] 1834 am Menschen, ein Jahr darauf von Gurlt [3] bei verschiedenen Haussäugethieren wieder entdeckt.

Je nach dem verschiedenen Schwitzvermögen der Thiere, je nach dem verschiedenen Schwitzvermögen verschiedener Hautstellen desselben Thieres zeigen die Drüsen nach Zahl, Form wie Grösse wechselnde Entwicklung. In einfachster Art als kleine, ovale Säckchen fand sie Gurlt [3] beim Rind, als nur wenig geschlängelte Schläuche Redtel [4] bei der Fledermaus; zeigen sie sich dagegen beim Menschen, beim Pferd, sowie in der nackten Pfotenhaut von Hund und Katze, in der Rüsselscheibe vom Schwein in langen, zu wirrem Knäuel gewundenen Schläuchen, die nur in vorübergehender Embryonalform an jene einfacheren Gestalten erinnern.

Die grösseren Knäueldrüsen besitzen meist einen Belag glatter Muskulatur, den kleineren geht solcher ab [5].

In neuester Zeit ist es Coyne [6] an der Katzenpfote gelungen, nach Anwendung der Goldmethode Nerven an die Drüsen herantreten zu sehen, ein Resultat, zu welchem auch ich schon nach eigener, aber noch nicht publicirter Untersuchung gelangt war. Doch über einen näheren Zusammenhang der Nerven mit den Drüsenzellen selbst geben weder Coyne's noch meine Untersuchungen befriedigenden Aufschluss.

Mit der Form der Knäueldrüse ist nun aber keineswegs deren wasserabsondernde Function untrennbar gegeben. Denn es gibt Knäueldrüsen der entwickeltsten Art, die gleichwol zeitlebens der Schweissabsonderung ermangeln. Solche Drüsen scheinen dann ganz nach Art der Talgdrüsen zu fungiren. Die Ohrenschmalzdrüsen sind ein typisches Beispiel, die Knäueldrüsen in der Sohle der meisten Hunde (vgl. unten S. 427), in der Sohle mancher nicht schwitzender Nager, die von Meissner (a. a. O.) in den Zehenballen vieler Vögel

1 Malpighi, De externo tactus organo in Opera omnia 1687. p. 203, 208.
2 Brechet & Roussel de Vauzème, Ann. d. sc. nat. sec. sér. II. 1834.
3 Gurlt, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1835.
4 Redtel, Ztschr. f. wiss. Zool. XXIII. S. 254. 1873.
5 Vgl. Kölliker, Gewebelehre S. 162. 1855. — Heynold, Arch. f. pathol. Anat. LXI. 1874. — Hörschelmann, Diss. Dorpat 1875. — Hesse, Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1876.
6 Coyne, Compt. rend. LXXXVI. p. 1276—1278. 1878.

gefundenen Drüsen gehören gewiss hierhin, voraussichtlich auch die von MANZ & MEISSNER[1] in der Conjunctiva des Rindes nachgewiesenen, den Schweissdrüsen vollkommen ähnlichen Gebilde. Schon HENLE[2] unterscheidet mit Recht je nach Nerveneinfluss Knäueldrüsen doppelter Function.

Damit Schweisssecretion wirklich eintrete, sind bestimmte, plötzliche Reize erforderlich und im gemeinen Leben sind diese auch für die Schweissdrüsen, wie für andere Apparate prompter Action stets nervöse.

II. Die Nerven der Schweissdrüsen und ihre Reize.

Zur Geschichte. Schon längst waren Beobachtungen genug bekannt, welche eine Beziehung des Nervensystems zur Schweisssecretion deutlich erwiesen. In Gefolge von Lähmungen sah man auch die Schweisssecretion schwinden, in Begleit anderweitiger Reizzustände dagegen in reichlichem Maasse eintreten.

Organe, deren Nerven durchschnitten sind, werden welk, erhalten ungewöhnliche Blässe und verliert die Haut das Vermögen zu schwitzen.[3]

Nach plastischen Operationen der Nase sah DIEFFENBACH[4] das Schwitzen erst mit der Rückkehr der Sensibilität wiederkehren.

Entsprechend sahen STANNIUS[5], BROWN-SÉQUARD[6] u. A. sowohl beim Kauen, wie bei irgendwelcher Reizung der Mundhöhle bald nur einseitig, bald aber beidseitig reichlichen Schweiss auf Wange, Nase, Stirn auftreten, zugleich aber stets auch starke Röthung der Haut.

Doch alle diese Beziehungen könnten sehr wohl nur indirecte, durch die veränderte Gefässfülle allein bedingte sein; speziell könnte das Schwitzen in diesen Fällen nur eine einfache Folge erhöhten Capillardruckes, eine dadurch allein vermehrte Transsudation vorstellen — eine Auffassung, die in der That durchweg auch die herrschende blieb[7]; die sich nur um so sicherer fühlen durfte, als sie anscheinend experimentell vollauf bewiesen war. Denn schon 1816 sah DUPUY[8], in der Folge MAYER[9] u. v. A. nach Durchschneidung des Halssympathicus beim Pferd gleichzeitig mit starker Hyperämie auch starkes Schwitzen jener Seite folgen.

Allerdings passten nicht alle Fälle in solches Schema. Der Angstschweiss, der Todesschweiss sind ja im Gegentheil mit Anämie der Haut

1 MANZ & MEISSNER, Ztschr. f. rat. Med. V. S. 122. 1858.
2 HENLE, Handb. d. system. Anat. II. 1862. Die Art solchen Einflusses, ob directe oder nur indirecte, durch die Gefässe bedingte Beziehung, liess HENLE allerdings noch offen.
3 Vgl. VOLKMANN, Wagner's Handwörterb. d. Physiol. II. S. 619. 1844.
4 DIEFFENBACH, Chirurg. Erfahrungen. 2. Abth. S. 170. 187.
5 STANNIUS, Wagner's Handwörterb. d. Physiol. I. S. 477. 1842.
6 BROWN-SÉQUARD, Journ. de physiol. II. p. 449. 1859.
7 Vgl. z. B. RÖHRIG, Physiol. d. Haut. Berlin 1876.
8 DUPUY, Journ. de méd. XXXVII. 1816.
9 MAYER, Tiedemann's Ztschr. f. Physiol. II. S. 65. 1826.

verknüpft; ja Nitzelnadel[1] fand bei electrischer Reizung des N. ulnaris am Menschen Auftreten von Schweiss mit gleichzeitigem Sinken der Temperatur. Mit Recht schloss schon Nitzelnadel daraus auf directe Beziehungen der Nerven zu den Schweissdrüsen. Aber es blieb eben gleichwol noch gestattet, auch an eine andere Erklärung zu denken, wie solche u. A. Eckhard[2] schon früher andeutete: es könnten in jenen Versuchen eben einfach die glatten Muskeln der Drüse schon vorher bereitetes Secret nur aus dem Drüseninnern ausgedrückt haben.

Auf die erfolgreiche Bahn experimenteller Forschung am lebenden Thier lenkte erst 1875 eine zufällige Beobachtung von Goltz[3]; in seinen Versuchen über die gefässerweiternden Nerven der Hinterpfote sah dieser Forscher bei einigen jungen Kätzchen nach Reizung des Hüftnerven gleichzeitig mit starker Hyperämie auch Schweisstropfen auf der Haut erscheinen.

Neuere experimentelle Ergebnisse. Das wesentliche der Beobachtung von Goltz zu bestätigen gelang leicht. Die Folge aller späteren Untersuchungen ergab dies mit voller Uebereinstimmung.

Reizung des peripheren Stumpfes eines durchschnittenen N. ischiadicus oder Pl. brachialis lässt in kurzem grosse Schweisstropfen auf der unbehaarten Haut der Pfote erscheinen.

Aber keineswegs ist diese Secretion nothwendig mit einer Röthung der Haut verbunden; vielmehr sieht man, besonders bei Anwendung nicht zu starker Reize, ein deutliches Blasswerden nicht pigmentirter Stellen und ein Sinken der Temperatur, wenn man vorher ein feines Thermometer in einer Schwimmhautfalte befestigt hat[4].

Schwitzen kann also sehr wohl auch neben vermindertem Blutzufluss bestehen; ja Kendall & Luchsinger (a. a. O.) konnten selbst noch volle 20 Minuten nach Amputation eines Beines durch Nervenreizung kräftige Secretion erregen.

Damit ist in der That eine volle Unabhängigkeit der Secretion von Blutdruck wie Kreislauf erwiesen; wird solcher Thatsache gegenüber eine Transsudationshypothese vollkommen ohnmächtig. Aber auch die Meinung, als handle es sich bei der Nervenreizung um ein blosses Ausstossen schon vorher gebildeten Secretes fällt dahin, denn ich konnte — sowie ich nur mit schwachen Reizen begann — durch Nervenerregung ein viele Stunden andauerndes Schwitzen unterhalten.[5]

Nach Allem ist vielmehr das Schwitzen durch Ner-

---

1 Nitzelnadel, Dissert. Jena 1867.

2 Eckhard, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1849. S. 427.

3 Goltz, Arch. f. d. ges. Physiol. XI. S. 71, 72. 1875.

4 Vgl. Kendall & Luchsinger, Arch. f. d. ges. Physiol. XIII. S. 212. 1876. — Grützner & Heidenhain, Ebenda XVI. S. 11. 1878.

5 Nach 5 Stunden wurde die Beobachtung abgebrochen. (Nicht publicirte Untersuchung.)

venerregung eine ächte Secretion, die Thätigkeit der Drüsenzellen eine directe Function nervöser Erregung.

Die weitaus grösste Zahl schweisserregender Bedingungen wirkt in der That ganz ausschliesslich durch diese Nerven. Die Angriffsweise selbst ist ganz entsprechend den bekannten Analogien eine vorwiegend centrale, versagt demgemäss in solchem Falle jede Wirkung, sobald die Verbindung mit dem Centralnervensystem getrennt ist.

Ganz allgemein scheint aber jeder Eingriff, jedes Agens, welches überhaupt das Centralmark erregt, auch schweisstreibend zu wirken. Die Schweisse psychischer Erregung werden so leicht verständlich, nicht weniger das Auftreten reflectorischer Schweisse als Folge sensibler Reizung[1] oder das Schwitzen als Begleiterscheinung kräftiger Muskelbewegung. Eine grosse Reihe anderer Einflüsse wirkt in gleicher Art ausschliesslich central.

Für Hitze und Dyspnoe, Strychnin und Pikrotoxin hatte ich[2] solches Verhalten geprüft, MARMÉ[3] dann Campher, Ammonium aceticum mit gleichem Erfolge hinzugefügt und NAWROCKI[4] alle diese Befunde bestätigt.

Dagegen wirkt eine kleine Gruppe von Mitteln auch trotz der Trennung vom Centralnervensystem gleichwol immer noch kräftig erregend auf die Schweissdrüsen ein. Pilocarpin[5], Muscarin[6] sind beste Repräsentanten solcher Wirkung, in geringerem Maasse gehören auch Nicotin[7] und Physostigmin[7] hierhin. Wie bei den ganz analogen Wirkungen dieser Stoffe auf die Speicheldrüsen handelt es sich offenbar auch hier um periphere Reizung. Dieselbe beschlägt voraussichtlich die letzten Nervenenden, vielleicht auch die Drüsenzellen selbst.[7]

Immerhin schliesst aber solch periphere Wirksamkeit nebenhergehende centrale Erregung keineswegs aus. Schon der blosse Vergleich der normalen und entnervten Seite beweist solche für Nicotin und Physostigmin und konnten ich sowohl wie MARMÉ auch für das peripher so kräftig wirkende Pilocarpin den Nach-

1 Von den sensiblen Reizen scheint die Wärme vorzugsweise wirksam zu sein. (ADAMKIEWICZ, Die Secretion des Schweisses S. 26—35. Berlin 1878.)

2. LUCHSINGER, Arch. f. d. ges. Physiol. XIV. S. 369. 1876; ebenda XVI. S. 510. 1878.

3 MARMÉ, Göttinger Nachrichten 1878. S. 106.

4 NAWROCKI, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. Nr. 1; 1879. Nr. 19.

5 LUCHSINGER, Arch. f. d. ges. Physiol. XV. S. 482. 1877. — NAWROCKI, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. Nr. 6. — MARMÉ a. a. O.

6 Vgl. TRÜMPY & LUCHSINGER, Arch. f. d. ges. Physiol. XVIII. S. 503. 1878. — J. OTT & WOOD FIELD, Journ. of physiol. I. p. 193. 1878. — NAWROCKI, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1879. Nr. 19.

7 Vgl. LUCHSINGER, Arch. f. d. ges. Physiol. XV. S. 482. 1877.

weis führen, nachdem wir nur zuvor das vergiftete Blut von den Drüsen selbst absperrten.[1]

Neben diesen jetzt so sicher erwiesenen Secretionsnerven der Schweissdrüsen wurde auch hin und wieder noch von besonderen Hemmungsnerven gesprochen.

Eine Beobachtung von Schuh[2], wo einer Resection des N. frontalis immerwährendes Schwitzen auf der Stirn folgte, wird schon von Nitzelnadel[3] in dieser Weise gedeutet.

Auch der schon citirte Versuch Dupuy's (vgl. S. 423) wird nun von Vulpian[4] in solchem Sinne erklärt, und fügt derselbe als neue experimentelle Stütze noch hinzu, der Pilocarpinschweiss würde auf jener Pfote reichlicher fliessen, deren sympathische Fasern vorher durchtrennt wären; denn wie nach Dupuy's Versuch die Hemmungsnerven für die Schweissdrüsen des Gesichts im Halsstrang des Sympathicus liegen sollten, so wären dieselben hier für die Hinterpfoten der Katze im Bauchstrang enthalten.

Die Beobachtung von Schuh ist aber keineswegs eindeutiger Art; denn man weiss bei der so wechselnden Verästelung jenes Nerven offenbar nicht, ob denn auch alle Zweige durchtrennt waren. Es liegt in der That nahe, auch an reflectorische von der Narbe ausgehende Erregung noch verschont gebliebener Aeste zu denken. Die Versuche von Vulpian aber dürften doch in der gleichzeitig so stark beschleunigten Circulation eine genügende Erklärung finden, denn wenn auch Secretion ohne Kreislauf bestehen kann, so ist eine Verstärkung derselben durch raschere Circulation gleichwol verständlich genug.

In diesem Sinne liegt auch eine Erklärung von Dupuy's Erfahrung nicht fern (vgl. jedoch noch unten S. 434).

Für die Existenz von besonderen Hemmungsnerven der Schweisssecretion fehlt bis jetzt ein zwingender Beweis.

III. Das Schwitzvermögen verschiedener Säuger.

Das Schwitzvermögen ist bekanntlich beim Menschen zu ganz vorzüglicher Ausbildung gelangt; in allerdings wechselnder Stärke kommt es der ganzen Haut zu, als Prädilectionsstellen aber wären zu nennen die Gesichtshaut (Stirn), die Vola und Planta von Hand und Fuss.

Am Affen (Cebus capucinus) zeigte sich nach kleiner Dosis Pilocarpin eine starke Secretion an Vola und Planta, eine erheblich geringere auf dem Nasenrücken.[5]

Ebenso waren beim Pferd Pilocarpin wie Nervenreizung (N.

---

1 Vgl. Luchsinger, Arch. f. d. ges. Physiol. XV. S. 482. 1877. — Marmé, Göttinger Nachrichten 1878. S. 110. 111.
2 Schuh, Chirurg. Abhandlung. Wien 1867.
3 Nitzelnadel, Dissert. Jena 1867.
4 Vulpian, Compt. rend. LXXXVI. p. 1233. 1878.
5 Nach nicht publicirter Beobachtung.

infraorbitalis für die Haut der Wange) sehr wirksam; erheblich viel weniger aber beim Rind, gar nicht bei der Ziege.

Gar nicht schwitzen ferner Kaninchen, Ratten, Mäuse. Deutliche Secretion konnte ich dagegen beim Igel auf dessen nackter Pfotenhaut durch Reizung des Hüftnerven erzielen.

Das unstreitig günstigste Feld ist wohl die unbehaarte Sohlenfläche der Katze; aber am übrigen Körper derselben habe ich trotz wiederholter Bemühungen und sorgfältigsten Rasirens der Haut nach den verschiedensten Eingriffen keine Spur von Schweiss beobachten können. Doch auch an der Pfote trifft man auf Ausnahmen. Neugeborne Kätzchen reagiren während der ersten beiden Wochen auf die verschiedensten Eingriffe durchaus nicht; aber auch ganz alte Katzen sind häufig ungünstig; die schwielige Wucherung ihrer Epidermis dürfte hier Schuld tragen, denn oft ist in solchen Fällen Schwitzen an den Vorderpfoten noch vorhanden, während an den schwieligeren Hinterpfoten solches ausbleibt.

Hunde schwitzen an der behaarten Haut ebenfalls nicht, sehr selten sogar an ihren nackten Pfoten; die schwieligere Beschaffenheit derselben dürfte auch hier das Unvermögen verschulden.

Vor Kurzem erst habe ich endlich auch in der Rüsselscheibe des Schweines ein ausgezeichnetes Object der Untersuchung gewonnen. Reizung des N. infraorbitalis, sowie Pilocarpin erregten grosse, stark alkalisch reagirende Tropfen auf derselben, sind aber schon von Gurlt ganz besonders gut entwickelte Schweissdrüsen an diesem Orte gefunden worden.

Ein Blick auf diese kurze Uebersicht mag die so späte Entwicklung experimenteller Untersuchung genugsam erklären.

IV. Die Erregbarkeit der Schweissdrüsen und ihre Bedingungen.

Die Erregbarkeit der Schweissdrüsen folgt in ihren Aenderungen zum grossen Theil den bekannten allgemeinen Gesetzen.

Von grossem Einfluss ist vor Allem die Temperatur der Drüsen. Grosse Kälte lässt die Nervenreizung erfolglos; mit Wachsen der Temperatur steigt dann die Erregbarkeit bis zu einem Optimum an, sinkt aber bei noch stärkerem Erwärmen (Eintauchen der Haut in Wasser von ca. 50°) bis auf Null, um dann nach baldigem Abkühlen sich rasch wieder zu restituiren[1].

Von wesentlicher Bedeutung ist ferner die Durchfluthung

1 Luchsinger, Arch. f. d. ges. Physiol. XVIII. S. 478. 1878.

der Drüse mit arteriellem Blute. Unterbinden wir die A. aorta, so bleibt allerdings die Erregbarkeit noch ca. 20 Min. erhalten, sinkt dann aber im Verlauf von weiteren 5—10 Min. auf Null. Sobald selbst stärkste tetanisirende Ströme ihre Wirkung versagen, pflegt auch das Pilocarpin unwirksam geworden zu sein. Doch in kurzem steigt mit Lüften des Blutstroms die Erregbarkeit wieder, um so rascher, je kürzere Zeit die Erstickung anhielt[1].

Bei langwierigen Operationen dürfte so in zu festem Binden der Thiere eine Quelle negativer Resultate zu suchen sein.

Die Erregbarkeit nimmt weiterhin ab durch lange Thätigkeit, aber wahrscheinlich auch durch lange Ruhe. (Vgl. wenigstens oben S. 422.)

Sie sinkt nach der Trennung der Drüsen vom Centralnervensystem. Schon nach wenigen Tagen wird selbst stärkste Nervenreizung erfolglos[2], aber auch die Reizwirkung von Pilocarpin nimmt wesentlich ab.

Ich selbst fand in erster Untersuchung Pilocarpin schon 6 Tage nach Durchschneidung des Hüftnerven vollkommen wirkungslos und haben NAWROCKI, VULPIAN und OTT solche Angabe auch vollkommen bestätigt[3].

Dagegen wies MARMÉ[4] das keineswegs Konstante dieses Verhaltens nach; denn er stiess auch auf Fälle mit weit längerer Fortdauer der Erregbarkeit. In erneuter, noch nicht publicirter Untersuchung habe ich nun selbst ebenfalls solche Fälle gesehen, wo selbst 2, 3 Wochen nach der Hüftnervdurchschneidung und ohne nachherige Verwachsung das Pilocarpin noch wirksam war. Allerdings war stets die Wirkung wesentlich geringer wie normal und fiel mir ganz besonders ein stark verlängertes, bis zu 20 Minuten andauerndes Latenzstadium auf.

Das Uebersehen solch langen Latenzstadiums hat offenbar schon öfters getäuscht; es mag auch jene seltsame Angabe VULPIAN's[3] erklären, dass Pilocarpin die Reizung eines acht Tage vorher durchschnittenen, also für sich unwirksamen Nerven wieder erfolgreich mache.

Diese lange Wirksamkeit des Pilocarpin nach Abtrennung der Pfote vom Centralnervensystem mag sich durch eine erst spät eintretende Degeneration der letzten Nervenenden, oder durch eine directe Reizung der Drüsensubstanz selbst erklären. —

1 Eigene, noch nicht publicirte Untersuchung.

2 Vgl. NAWROCKI, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. Nr. 40. — VULPIAN, Compt. rend. LXXXVII. p. 311. 1878.

3 Vgl. LUCHSINGER, Arch. f. d. ges. Physiol. XV. S. 483. 1877. — NAWROCKI, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. Nr. 6. — VULPIAN, Compt. rend. LXXXVII. p. 311. 1878. — OTT, Journ. of physiol. II. p. 42—66. 1879.

4 MARMÉ, Göttinger Nachrichten 1878. S. 106.

Von den Giften endlich ist vor Allem zu erwähnen die Wirkung des Atropin.

Schon kleinste Dosen bewirken eine Lähmung der Schweissdrüsen; bei Katzen fand ich nach subcutaner Injection von nur 0,0015 gm. selbst stärkste Reizung des Hüftnerven[1] erfolglos[2]. Für den Menschen machte STRAUS[3] entsprechende Angaben. Subcutane Dosen von nur 0,001 Milligramm heben local das Schwitzvermögen auf.

Ganz im Gegensatze hiezu bewirken die schon oben als directe Reizmittel erkannten Pilocarpin, Muscarin auch ein kräftiges Anwachsen der Erregbarkeit.

Denn nur so wird es verständlich, wenn selbst bei starker Atropinvergiftung, wo jede Nervenreizung versagt, subcutane Application genügender Mengen Pilocarpin local wenigstens wieder Secretion erregen kann.[4] Zuerst sah ich die Nervenreizung wieder wirksam werden, dann erfolgte spontane Absonderung.

Für Muscarin fanden TRÜMPY & LUCHSINGER[5] ein dem Pilocarpin vollkommen gleiches Verhalten. Die früherhin von MARMÉ[6] gemachte Opposition fällt nach brieflicher Mittheilung dieses Forschers nunmehr dahin.

Atropin und die Gruppe des Pilocarpin wirken offenbar auf einunddasselbe Organ, dessen Erregbarkeit in verschiedenem Sinne modificirend, in ihrer Wirkung aber heben sie sich gegenseitig wie Plus und Minus auf und hängt das Resultat nur ab von dem Verhältniss der gegebenen Quantitäten. Damit ist ein durchsichtiger Fall von wahrem, wechselseitigem Antagonismus gegeben[7].

Noch ist kurz einer Anzahl Mittel von mehr physiologisch-practischer Wichtigkeit zu gedenken. Narkosen mit Chloroform, Aether sind

1 Auch directe Reizung der Pfote mit tetanisirenden Strömen war in solchen Fällen unwirksam, vielleicht dürften Erregungen durch Kettenströme sich hier anders verhalten.

2 Vgl. L., Arch. f. d. ges. Phys. XIV. S. 369. 1876; ebenda XV. S. 482. 1877. — OSTROUMOW in Jahresber. v. Hoffmann & Schwalbe 1876. — MARMÉ, a. a. O.

3 STRAUS, Compt. rend. LXXXIX. 1879.

4 Vgl. L., Arch. f. d. ges. Physiol. XV. S. 487. 1877. — TRÜMPY & LUCHSINGER, Arch. f. d. ges. Physiol. XVIII. S. 501. 1878. — STRAUS, Compt. rend. LXXXIX. 1879.

5 TRÜMPY & LUCHSINGER, Arch. f. d. ges. Physiol. XVIII. S. 503. 1878.

6 MARMÉ, Göttinger Nachrichten 1878. S. 115.

7 Ganz neuerdings ist aber noch eine andere Auffassung dieser Verhältnisse geltend gemacht worden. Um die Annahme eines wechselseitigen Antagonismus zu vermeiden, trennt ROSSBACH den von uns einheitlich gedachten Apparat in einen nervösen und einen drüsigen Antheil, und schreibt beiden verschiedene Empfänglichkeit gegen Atropin zu. Kleine Dosen Atropin würden nur den nervösen lähmen, und würden grössere Dosen Pilocarpin dann immerhin den drüsigen Theil noch reizen können, bliebe dann aber, unserer Angabe entgegen, die Nervenreizung auch weiterhin erfolglos. Vgl. ROSSBACH, Arch. f. d. ges. Physiol. XXI. S. 1—36. 1880.

völlig unschädlich, ebenso lässt das Chloral selbst in tödlichen Dosen die Erregbarkeit der Schweissdrüsen fast ungeschwächt; auch Curare lähmt nicht in Dosen, welche die motorische Leitung selbst für stärkste Reize unterbrechen. Dagegen scheint Morphium in grosser Dose die Erregbarkeit bedeutend zu schädigen. (Luchsinger.)

V. Die Veränderungen der Drüsen während ihrer Thätigkeit.

Erst in jüngster Zeit wurde von Renaut[1] eine anatomische Veränderung berichtet.

Bei ruhenden Pferden seien die cylindrischen Zellen regelmässig hell mit grundständigem, nach mehrstündigem Schwitzen aber granulirt mit in die Mitte gelagertem Kern.

Thermische Erscheinungen sind noch nicht untersucht.

Galvanische Veränderungen sollen unten im Zusammenhange mit dem an andern Drüsen Beobachteten vorgeführt werden.

VI. Zum Verlauf der Schweissnerven.

In ihrem peripheren Endstücke sind die Schweissfasern allgemein grösseren Nervenstämmen zugesellt, für die Vorderpfote der Katze dem N. medianus und ulnaris, für die Hinterpfote dem N. ischiadicus, für die Gesichtsnerven des Pferdes und des Schweines Aesten des N. trigeminus.

Aber es fragt sich, ob diesen Fasern auch von Hause aus gleicher Ursprung zukommt, oder ob nicht auch für die Schweissnerven wie für die Gefässnerven noch ganz andere Innervationsquellen existiren.

Die Methoden der Reizung und Durchschneidung einzelner Nerven müssen auch hier entscheiden.

Die Untersuchung aber wird sich auf alle überhaupt zugänglichen Hautgebiete zu erstrecken haben, da sehr wohl für verschiedene Gegenden differentes Verhalten zu erwarten steht.

Den folgenden Angaben liegen vornehmlich Untersuchungen über die Innervation der Katzenpfote und des Schweinerüssels zu Grunde.

1. *Die Schweissnerven der Katzenpfote.*

a) Der sympathische Verlauf. Durchschnitt ich[2] einer Katze das Lendenmark in der Höhe des letzten Brustwirbels und

1 Renaut, Gaz. méd. de Paris. 1878. p. 295. Vgl. auch noch J. Ott, Journ. of physiol. II. S. 42—66. 1879; die thätige Drüse sei durch Carmin leichter zu färben, doch wären beweisendere Controlversuche zu wünschen.

2 Luchsinger, Arch. f. d. ges. Physiol. XIV. S. 372. 1876.

exstirpirte darauf das hintere Stück Centralmark gänzlich, so trat gleichwol durch Hitze wie Dyspnoe noch starkes Schwitzen auf den Hinterpfoten auf, fand ebenso Adamkiewicz [1] sensible Reizung des Vorderthieres von gleicher Wirkung begleitet. Also müssen hier noch besondere nervöse Nebenwege existiren, dies sind die sympathischen Bahnen.

Denn durchschnitt ich nun auch noch den Bauchstrang, dann versagte jede Wirkung centraler Reize vollkommen, trat aber umgekehrt in eigenen Versuchen, wie in jenen von Nawrocki und Ostroumow starke Secretion wieder auf bei künstlicher Reizung der sympathischen Fasern [2]. Gefahren vor Stromesschleifen auf den benachbarten Hüftnerven waren dabei sicher genügend vermieden; diess bezeugte gewiss das Ausbleiben jeglicher Muskelzuckung.

Ganz übereinstimmende Verhältnisse fanden gleichzeitig Nawrocki und ich an den Vorderpfoten [3]. Reizung des Bruststranges dicht unterhalb des Sternknotens machte starke Secretion, aber durchaus keine Muskelzuckung. Vulpian und Ott bestätigten dies.[3]

Doch diese sympathischen Fasern benutzen den Grenzstrang als blossen Durchgang; ihr eigentlicher Ursprung ist im Rückenmark.

Speziellere Versuche ergaben mir die drei unteren Brust-, die vier oberen Lendenwurzeln als Quellen des Bauchstranges; während Vulpian nur die zwei ersten Lendenwurzeln wirksam findet, sich aber damit in directen Widerspruch zu der Eingangs citirten Erfahrung stellt. Für die sympathischen Fasern der Vorderpfote fand Nawrocki die IV. Dorsalwurzel als Ursprung [4].

b) Zur Existenz directer Bahnen. Hier fehlt noch befriedigende Uebereinstimmung. Denn während Adamkiewicz und Vulpian gerade für den directen Verlauf in den Stammfasern als der wesentlichsten Quelle der Schweissnerven einer Pfote eintreten [5], läugnet Nawrocki solchen auch in erneuter Untersuchung immer noch vollkommen und hindern mich nur wenige Fälle, auch jetzt wie früher unbedingt mit diesem Forscher zu stimmen [6]. Die sym-

1 Adamkiewicz, Die Secretion des Schweisses. S. 53. 54. Berlin 1878.

2 Luchsinger a. a. O. — Ostroumow in Jahresber. von Hoffmann & Schwalbe 1876. — Nawrocki, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. Nr. 1.

3 Vgl. Nawrocki, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. Nr. 2. — Luchsinger, ebenda. 1878. Nr. 3; Arch. f. d. ges. Physiol. 1878. XVI. S. 545. — Vulpian, Compt. rend. LXXXVI. p. 1434. — Ott, Journ. of Physiol. II. p. 42. 1879.

4 Vgl. L., Arch. f. d. ges. Physiol. XIV. S. 373. 1876. — Vulpian, Compt. rend. LXXXVI. p. 1308. 1878. — Nawrocki, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. Nr. 2.

5 Adamkiewicz, a. a. O. S. 51. — Vulpian, Compt. rend. LXXXVI. p. 1233, 1308, 1334. 1878.

6 Vgl. Luchsinger, Arch. f. d. ges. Physiol. XIV. S. 372. 1876; XVI. S. 545. 1878; XVIII. S. 483. 1878; Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. Nr. 3. — Nawrocki, ebenda. 1878. Nr. 1. 2. 40.

pathischen Bahnen fand ich stets von kräftiger Wirkung; nur eine kleine Minorität eigner, neuer Versuche zwingt mich, jetzt wenigstens auch die Möglichkeit directen Verlaufes anzuerkennen.

Diese Verschiedenheit der Resultate hängt offenbar mit dem verschiedenen Werth der angewandten Methoden zusammen.

Die erstgenannten Untersucher bedienten sich entweder ausschliesslich, oder doch ganz vorzüglich künstlicher, electrischer Reizung.

Der Uebergang wirksamer Stromesschleifen auf den so benachbarten, schon sympathische Fasern führenden Pl. ischiadicus liegt aber bei Reizung des gesammten Sacralmarkes auf der Hand [1], ja auch die Versuche von Vulpian [2] mit Reizung einzelner Wurzeln bleiben keineswegs frei von solchem Verdacht.

(Vulpian hatte so die letzte Lendenwurzel und erste Sacralwurzel vorzüglich wirksam gefunden.)

Doch ganz abgesehen von meinen eigenen Reizversuchen, die fast ausschliesslich ein negatives Resultat ergaben, fallen hier die beinahe völlig übereinstimmenden Aussagen der Lähmungsversuche von Nawrocki und mir schwer ins Gewicht.

In der That, exstirpirte ich den Bauchstrang einer Seite in der Höhe des VII. Lendenwirbels, natürlich mit peinlichster Schonung des Plexus ischiadicus, so trat in zahlreichen Fällen weder durch Hitze noch durch Dyspnoe Schwitzen auf jener Pfote auf, obschon die anderen Pfoten gutes Schwitzvermögen bewiesen und das Thier im Gebrauch seiner Glieder durchaus Nichts verloren hatte. — Nur zweimal war dagegen allerdings trotz gelungener Operation noch Schwitzen zurückgeblieben. Ebenso konnte ich in entsprechenden Versuchen an den Vorderpfoten nach Exstirpation des Sternknotens nur einmal noch Fortdauer des Schwitzens beobachten. Ja in Nawrocki's Versuchen war geradezu stets jegliche Wirkung verschwunden, sowie nur die sympathischen Fäden durchtrennt waren, während auch hier die anderen Pfoten noch ungeschwächtes Schwitzvermögen bekundeten.

Die Wirksamkeit der intacten Pfoten bezeugt doch eine vitale Erregbarkeit der Schweissfasern aufs Beste; fällt also nach sauberer Durchschneidung eines bestimmten Nerven gerade nur an der entsprechenden Pfote central erregtes Schwitzen aus, so ist damit die ausschliessliche Bahn der Secretionsfasern in jenem Nerven jedenfalls deutlichst erwiesen. Fehlerquellen für einigermassen sauber ausgeführte

1 Vgl. Adamkiewicz, Die Secretion des Schweisses S. 51. Berlin 1878.
2 Vulpian, Compt. rend. LXXXVI. p. 1308. 1878.

Lähmungsversuche sind mir nicht ersinnlich; aber auch die Reizversuche könnte man von dem Verdachte miterregter Sympathicuszweige befreien. In der That, lässt Nawrocki vorerst die durchschnittenen sympathischen Fäden degeneriren, so ist nach wenigen Tagen weder Reizung des Hüftnerven noch der Armnerven mehr wirksam; offenbar ein bester Beweis, dass in jenen Fällen wenigstens sämmtliche Schweissnerven in den nun unerregbar gewordenen sympathischen Bahnen sich befanden.

2. *Die Schweissnerven der Rüsselscheibe vom Schwein.*

Reizung des peripheren Stumpfes vom durchschnittenen N. infraorbitalis ist von ausgezeichnetem Erfolge begleitet; dagegen fand ich[1] Reizung des N. facialis nach seinem Austritt aus dem Foramen stylomastoideum ohne irgend welche secretorische Wirkung.

Reizt man den Halsstrang des N. sympathicus oder auch jenen von unten her in den Sternknoten eintretenden Faden des Bruststranges, so tritt ebenfalls starke Secretion auf, verschwindet diese aber mit der Durchschneidung des N. infraorbitalis.

Damit stammt also jedenfalls ein grosser Theil der Schweissfasern für die Rüsselscheibe aus dem Bruststrang des Sympathicus[2], und gesellt sich den Trigeminusfasern erst nachträglich zu, es würde sich fragen, ob jene sympathischen Schweissfasern nicht etwa überhaupt die einzigen wären, die der Trigeminus besitzt.

Hat man den N. infraorbitalis einer Seite durchschnitten, und regt nun durch Erstickung oder Reflexe centrale Reizung an, so sieht man auf jener Seite keine Secretion mehr erfolgen, während die gesunde kräftig schwitzt.

Macht man gleiche Versuche an Thieren, denen nur der Halsstrang durchschnitten ist, so bleibt in manchen Fällen der Effect vollkommen der gleiche, tritt dagegen bei anderen Thieren deutliche, wenn auch schwache Secretion noch auf, selbst wenn auch noch das Ggl. cervicale supremum exstirpirt worden ist.

Man hätte sich also auch noch nach direct verlaufenden Fasern näher umzusehen.

Einige Reizversuche machten mir wahrscheinlich, dass sich solche schon von Hause aus im Trigeminus befinden.

---

1 Vgl. Luchsinger, Tagebl. d. 52. deutsch. Naturforschervers. in Baden-Baden 1879.

2 Ueber ihre weitere Herkunft vgl. unten die entsprechenden Verhältnisse bei den Flotzmauldrüsen.

3. *Die Nerven der Gesichtshaut beim Pferd* [1].

Auch hier hat sich mir in mehreren Versuchen Reizung von Aesten des Trigeminus als besonders wirksam gezeigt — die Haut war zur bessern Beobachtung der Tröpfchen sauber rasirt —, dagegen war auch hier Reizung des N. facialis gänzlich erfolglos.

Blosse Durchschneidung des Sympathicus rief hier ganz auffallenderweise auch schon starken Schweiss hervor, fand ich also die alte Angabe von Dupuy durchaus bestätigt.

Zur Erklärung dieser seltsamen Erscheinung hat Vulpian die Annahme besonderer Hemmungsnerven der Schweissdrüsen aufgestellt (vgl. oben S. 426), wollte Adamkiewicz (a. a. O.) an eine lange Nachdauer der reizenden Wirkung des Schnittes glauben. Würde man aber hier neben den sympathischen auch noch andere, direct verlaufende Schweissfasern annehmen, so dürfte sich leicht eine befriedigende Erklärung ergeben.

Die einer Durchschneidung des Halssympathicus folgende Blutfülle bringt der Drüse enorm viel mehr Material, setzt sie weiterhin in günstigste Temperaturbedingungen, durch die Aufregung des Thieres aber wird sicherlich eine erhebliche centrale Reizung gesetzt.

Zur definitiven Lösung der Frage sind weitere Versuche wünschenswerth, äussere Gründe machen solche allerdings besonders schwierig.

4. *Die Schweissnerven der Gesichtshaut beim Menschen.*

Entsprechend den Verhältnissen an der Rüsselscheibe des Schweines und der Gesichtshaut des Pferdes dürften auch hier zweierlei Bahnen, directe und sympathische anzunehmen sein.

Die Fälle von partieller Hyperidrosis und Anidrosis dürften hier einigen Anhalt geben [2].

Ganz entsprechend dem alten Dupuy'schen Versuche finden wir bei frischer Sympathicuslähmung Neigung zum Schwitzen auf der lädirten Seite, in alten Fällen dagegen aber fast völlige Unfähigkeit zu dieser Secretion.

Die Hyperämie der ersten Stadien, die starke Contractur der Gefässe in späterer Zeit mögen hier zur Erklärung heranzuziehen sein.

Der periphere Verlauf dürfte auch hier in den Bahnen des Trigeminus zu finden sein.

---

1 L., nicht publicirte Untersuchung.
2 Vgl. Nitzelnadel, Dissert. Jena 1867. — Nicati, Dissert. Zürich 1873.

Einige Reizversuche von ADAMKIEWICZ (a. a. O.) am intacten Menschen sollten den Facialis als Hauptschweissnerv des Gesichtes feststellen, wegen der absoluten Unmöglichkeit isolirter Reizung können solche Versuche aber natürlich Nichts beweisen.

VII. Zur centralen Innervation.

Der schweisstreibende Einfluss psychischer Erregungen war schon den ältesten Zeiten bekannt. Schon blosses Aufbinden der Thiere auf das Versuchsbrett lässt erhebliche Secretion auftreten (Angstschweiss). Damit ist ein mächtiger Einfluss des Grosshirns auf die centrale Erregung der Schweissnerven augenfällig. Will man also durch Thierversuche die schweisserregende Wirkung irgend eines Agens experimentell untersuchen, so ist vor Allem solch' trübender Einfluss der Psyche fernzuhalten, der Versuch mit einer Abtrennung des Rückenmarkes zu eröffnen.

Denn die Rückenmarksnerven finden schon im Rückenmarke selbst ihr nächstes physiologisches Centrum (LEGALLOIS, VOLKMANN, PFLÜGER, GOLTZ). In der That auch für die Schweissnerven des Rumpfes ist das Rückenmark ein nächster vitaler Erregungsherd (LUCHSINGER, 1. 2. 3.; ADAMKIEWICZ a. a. O.). Reflectorische Erregung [1], gleichwie Aenderungen in der Blutbeschaffenheit durch Hitze [2] und Erstickung [2] werden auch vom blossen Rückenmarke mit Secretion erwidert, ganz entsprechend wirkt eine Reihe von Giften: Strychnin, Pikrotoxin [2], Nicotin [2], Pilocarpin [3] reizend auf diese spinalen Schweisscentren ein.

Durchtrennen wir einer jungen [4] Katze in künstlicher Respiration das Rückenmark dicht unter der Med. oblongata [5]; halten wir darauf die Respiration an, so sehen wir oft schon nach einer Minute, fast ausnahmslos aber im Verlauf der zweiten oder dritten Schweiss auf allen Pfoten erscheinen, deren Schweissnerven intact; und wird die

1 Vgl. L., Arch. f. d. ges. Physiol. XIV. S. 377. 1876 und ADAMKIEWICZ S. 50, 51 seiner Schrift. Doch ist von diesem Autor in den Versuchen an den Hinterpfoten der Angstschweiss keineswegs genügend ausgeschlossen, und in den Versuchen an den Vorderpfoten vielleicht mehr Suffocation wie reflectorische Erregung im Spiele, da von künstlicher Respiration Nichts gesagt wird.

2 Vgl. L., Arch. f. d. ges. Physiol. XIV. S. 377. 1876; ebenda XVI. S. 537—544. 1878.

3 L., ebenda. XV, S. 485. 1877. Ueber die bei den auch peripher wirksamen Giften nöthige Vorsicht vgl. oben S. 426.

4 Junge Thiere leiden viel weniger von der chocartigen Wirkung des Schnittes.

5 Entweder direct oder noch besser nach vorhergehender Unterbindung der vier Halsarterien; vgl. MAYER & J. J. FRIEDRICH, Arch. f. exper. Pathol. V. S. 55—85. 1875; sowie L., Arch. f. d. ges. Physiol. XIV. S. 375. 1876.

Secretion mit Wiederaufnahme der Athmung in der Regel anfangs noch erheblich verstärkt. Oft, aber weniger häufig sind auch sensible Reize im Stande, gleichfalls Absonderung hervorzurufen. Aber stets zeigte sich Pikrotoxin in grösserer Dosis von vorzüglichem Erfolge begleitet.

In gleicher Art, aber mit noch besserer Aussicht auf Erfolg lässt sich die spinale Innervation für die blossen Hinterpfoten beweisen.

Denn hier haben wir nicht schon sofort nach der eingreifenden Operation den Versuch zu beginnen, wir können die erste Zeit verstreichen lassen, bis die Chocwirkung des Schnittes sich abgeglichen hat.

Durchschneiden wir einer jungen Katze das Rückenmark in der Höhe des IX. Brustwirbels, — bis zum X. reichen ja die spinalen Wurzeln für die Schweissnerven der Hinterpfoten (s. o. S. 431) — so ist allerdings auch hier meist schon sofort durch Hitze wie Dyspnoe Secretion an den Hinterpfoten zu erzielen, aber der Erfolg wird noch wesentlich besser, wenn wir noch zwei bis drei Tage warten, bis auch das Reflexvermögen des Hinterthieres sich wieder gekräftigt.

Blos auf die Hinterpfote beschränkte Versuche ermöglichen aber weiterhin, die directe Reizwirkung von Hitze und Dyspnoe auf die graue Masse des Rückenmarkes zu beweisen, es wäre ja immerhin auch eine nur reflectorische Wirkungsweise dieser Agentien denkbar. Aber der Versuch gelang mir noch nach Durchschneidung aller hintern Wurzeln des abgetrennten Markes, versagte erst mit völliger Zerstörung desselben[1].

Doch keineswegs unbestritten blieben diese Versuche. Denn Nawrocki sowohl wie Marmé fanden Anfangs wenigstens die besprochenen Mittel gänzlich unwirksam, sobald das Rückenmark von dem verlängerten getrennt war[2].

Allein schon jede einzelne jener centralen Functionen des Rückenmarks hat mannigfachste Angriffe erfahren. Nicht-Eintreten der untersuchten Leistung nach Durchschneidung des Rückenmarkes war oft Grund genug den Sitz vitaler Erregung in Puncte oberhalb des Schnittes, zumeist in Herde des verlängerten Markes zu verlegen. Auf den hier waltenden Fehler hat bekanntlich Goltz[3] zuerst mit Nachdruck hingewiesen. Denn der durch das Centralnervensystem

1 Vgl. Luchsinger, Arch. f. d. ges. Physiol. XIV. S. 378. 1876; in theoretischer Beziehung auch Rosenthal, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1865. S. 191.
2 Vgl. Nawrocki, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. Nr. 2. — Marmé, a. a. O.
3 Goltz, Arch. f. d. ges. Physiol. VIII. S. 460—498. 1873.

geführte Schnitt bewirkt nicht nur Trennung, sondern für die nächste Zeit auch einen ohnmachtähnlichen Zustand der getrennten Theile.

Wir müssen also diese erste Zeit vorübergehen lassen oder dann möglichst starke Reize anwenden, um selbst zu Beginn ein positives Ergebniss erwarten zu dürfen.

In der That erfahre ich erst neulich noch von MARMÉ in brieflicher Mittheilung von dem nunmehrigen Gelingen seiner Versuche, man müsse die Thiere nur lange genug ersticken, nur stark genug erhitzen.

Auch von NAWROCKI[1] werden in einer späteren Mittheilung, allerdings neben einer grossen Reihe negativer, nun auch einige positive Erfolge anhaltender Erstickung berichtet.

Damit scheint nun gegenwärtig die Existenz spinaler Schweisscentren von allen Untersuchern übereinstimmend dargethan; und wenn nun auch in neuester Darstellung NAWROCKI[2] für eine Reihe von Giften, für Campher, Ammoniak, Physostigmin, ja auch für Pikrotoxin Wirkungen vom blossen Rückenmark wiederum leugnet, so bleibt doch auch hier ein positives Resultat bei grösserer Dosis und besserer Erregbarkeit des Rückenmarkes zu hoffen, stossen aber jedenfalls auch alle weiteren negativen Befunde von NAWROCKI dessen eigene, allerdings nicht sehr zahlreiche positive Beobachtungen keineswegs um.

Für das Misslingen der Versuche sind wohl eine Reihe von Möglichkeiten denkbar, dagegen kenne ich keine Fehlerquellen, die ein positives Resultat nur vortäuschen könnten.

Nach allen Analogien scheint auch für die spinalen Schweisscentren ein zusammenfassendes, allgemeineres Centrum in der Med. oblongata zu existiren[3]. Aber es fehlen zur Zeit noch vorwurfsfreie Versuche, die sich auf dasselbe bezögen. —

---

1 NAWROCKI, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. Nr. 40.
2 N., ebenda. 1879. Nr. 19.
3 Vgl. L., Arch. f. d. ges. Physiol. XVI. S. 510. 1878. — ADAMKIEWICZ, a. a. O. S. 56. 1878. — VULPIAN, Compt. rend. LXXXVI. p. 1233. 1878.

ZWEITES CAPITEL.

Einige verwandte Absonderungen bei Thieren.

I. Die Secretion der Flotzmauldrüsen.

An der Nase und Oberlippe der Wiederkäuer, des Hundes und der Katze findet sich eine in vielen Beziehungen der Schweisssecretion verwandte Absonderung. Deren Quelle ist aber ein massiges Lager traubiger Drüsen.

Das Secret ist wasserklar, nicht fadenziehend, bald schwach, bald stark alkalisch.

Zu Versuchen eignen sich ganz besonders junge Ziegen. Hitze, Dyspnoe, sensible Reizung, psychische Erregung beschleunigen die Secretion; versagen aber diese Mittel völlig, sowie wir die Nn. infraorbitalis und nasalis externus durchschneiden; während directe Reizung dieser Nerven wieder starke Absonderung hervorruft. Gänzlich unwirksam ist dagegen Reizung des N. facialis ausserhalb des foramen stylo-mastoideum.

Der Verlauf der Secretionsfasern ist zu grossem Theil, oft ausschliesslich ein sympathischer, in andern Fällen sind daneben auch directe, cerebrale Fasern vorhanden. Dieselben gehören mit grosser Wahrscheinlichkeit dem Trigeminus schon von Hause aus zu.

Auch hier ist im Rückenmark der Ursprung der sympathischen Bahnen. Die II., III., IV. vordere Brustwurzel sind deren Quellen. Ganz im Einklang mit jener schon oben entwickelten Auffassung findet sich dann auch im oberen Brustmarke das nächste physiologische Centrum dieser Nerven. Denn auch vom blossen Rückenmarke aus ist sowohl durch Hitze wie Dyspnoe und sensible Reizung mächtige Secretion zu erregen, solange nur der Sympathicus intact ist.

Giften gegenüber zeigt sich — soweit untersucht (Chloral, Curare, Atropin, Pilocarpin) — ein den Schweissdrüsen vollkommen gleiches Verhalten.

Ueber die galvanischen Erscheinungen während ihrer Thätigkeit vgl. unten S. 445; andere active Veränderungen sind noch nicht untersucht (LUCHSINGER)[1].

---

1 LUCHSINGER, Tagebl. d. Naturforschervers. in Baden-Baden 1879.

II. Die Hautdrüsen der Amphibien.

Anatomisches[1]. Sehen wir von spezielleren Verhältnissen ab, so kommen wesentlich zwei Arten von Drüsen vor, die durch feineren Bau, gleichwie durch Beschaffenheit ihres Secrets sich wesentlich von einander unterscheiden: die grossen Körnerdrüsen, die bedeutend kleineren Schleimdrüsen.

In der Form — dickbauchige, kurzhalsige Flaschen — wie in oberflächlicher Lagerung stimmen beide überein. Aber das Lumen der erstern ist mit zahllosen, stark lichtbrechenden Körnchen erfüllt, das der andern mit wasserklarer, schleimiger Flüssigkeit.

Die grossen Drüsen besitzen eine starke Muskelhülle, bei den kleineren ist oft nur mit Mühe ein dünner, contractiler Belag zu demonstriren. Bis zu diesen Muskeln hin sind auch Nervenfasern verfolgt[2], aber ein Zusammenhang mit dem secernirenden Epithel nicht bekannt. Das Vorkommen der beiderlei Drüsen ist wesentlich different; die Schleimdrüsen finden sich dichtgedrängt auf der ganzen Haut; die Körnerdrüsen dagegen vorzüglich an besonderen Prädilectionsstellen: in den Seitenwülsten, an der dorsalen Unterschenkelhaut der Frösche; in der Rückenlinie, in der sog. Parotis der Molche.

Schon 1849 sah ECKHARD[3] an den grossen Drüsen der Kröte einer Reizung vorderer Rückenmarkswurzeln Ausspritzen milchigen Secretes folgen, wie er meint, als einfache Wirkung der contractilen Hülle; hatte schon früher ASCHERSON[4] in der Schwimmhaut des Frosches auf ein günstiges Object zu directer Beobachtung der Lebensvorgänge an secretorischen Elementen aufmerksam gemacht; verfolgte aber erst 1872 ENGELMANN[5] in solcher Weise bei den kleinen Drüsen Einflüsse verschiedenster Art.

Reizung des Ischiadicus am curarisirten Thier bewirkte kräftige Contraction der Muskelhülle, auch reflectorische Reize waren gut wirksam, ebenso hatte verschiedenartigste directe Erregung an Schwimmhäuten, deren Nerv Monate vorher durchschnitten, immer noch positiven Erfolg.

Aber nach ENGELMANN[6] wird durch all diese Reize die Secretion selbst nicht merklich verstärkt, er lässt während einer Reizung einfach schon vorhergebildeten Inhalt durch die contractile Hülle ausstossen;

---

1 Ueber anatomische Daten vgl. namentlich: LEYDIG, Lehrb. d. Histologie 1857; Ders., Arch. f. Naturgesch. 1867; Ders., Batrachier der deutschen Fauna. Bonn 1879. — EBERTH, Unters. d. norm. u. pathol. Anat. d. Froschhaut. Leipzig 1869, sowie ENGELMANN, Arch. f. d. ges. Physiol. V. S. 500—513. 1872.

2 Vgl. ENGELMANN, Arch. f. d. ges. Physiol. V. S. 510. 1872.

3 ECKHARD, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1849. S. 425.

4 ASCHERSON, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1840. S. 15—23.

5 ENGELMANN, Arch. f. d. ges. Physiol. V. S. 498—537, VI. S. 97—157. 1872.

6 ENGELMANN, Arch. f. d. ges. Physiol. VI. S. 150—156. 1872.

ja nach seiner eigenthümlichen electromechanischen Theorie der Secretion würde solche in Folge der Muskelcontraction geradezu sistirt, und wären die Drüsennerven durch ihre motorischen Beziehungen zur Drüsenwand somit förmliche Hemmungsnerven der in der Ruhe durch electromotorische Wirkungen der Drüsenmuskeln unterhaltenen Absonderung [1].

Unsere an den Schweissdrüsen erlangten Kenntnisse, nicht weniger die Resultate der galvanischen Untersuchung (s. unten S. 442 u. flgd.) sind solcher Auffassung keineswegs günstig [2].

Von besonderer Bedeutung erscheint die Reaction dieser Secrete. Dieselbe dürfte nach einer Reihe von Untersuchungen in beiderlei Drüsen eine wesentlich verschiedene sein [3].

Legt man die Rückenhaut des Frosches auf abwechselnd ziegelartig über einander gelagerte, rothe und blaue Lacmuspapierchen und reizt die feinen Rückennerven, so sieht man meist nur auf den rothen Papierchen blaue, nicht aber auf den blauen rothe Flecke auftreten. Dagegen zeigen die Seitenwülste gleichwie die Haut der Unterschenkel ein anderes Verhalten. Stets werden nicht nur die rothen Streifen gebläut, sondern auch die blauen geröthet [4].

In der Rückenhaut kommen nun gerade fast ausschliesslich nur die kleinen Schleimdrüsen vor. Ihr Secret reagirt also alkalisch; dann aber müssen die sauren Flecke von der Unterschenkelhaut und den Seitenwülsten mit den dort gerade vorzüglich vorkommenden Körnerdrüsen zusammenhängen.

---

1 Engelmann, Arch. f. d. ges. Physiol. VI. S. 150—156. 1872.

2 Auf Engelmann's electrische Theorie der Secretion können wir hier nicht näher eingehen. Sie würde im günstigsten Falle nur für Drüsen gelten können, die eine muskulöse Hülle besitzen, aber auch für solche ist ihre Gültigkeit von Hermann bestritten und hat Engelmann selbst die Grundlagen durch eigene, neuere Untersuchung wesentlich erschüttert (vgl. Hermann, Arch. f. d. ges. Physiol. VI. S. 555—570. 1872; Engelmann, Ebenda XV. S. 116—148. 1877.)

3 Ueber die ältere Literatur vgl. du Bois-Reymond, Untersuchungen II. 2. S. 17. 1860 und Engelmann, Arch. f. d. ges. Physiol. V. S. 505. 1872.

4 Vgl. Hermann, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII. S. 304—307. 1878.

ANHANG.

Die galvanischen Beziehungen der Drüsen.

Die galvanischen Beziehungen sind fast durchweg nur an Hautdrüsen näher untersucht, die Kenntniss der Erscheinungen entwickelte sich in gewissem inneren Zusammenhange; deshalb seien sie auch zusammen in besonderem Abschnitt behandelt. Das von anderen Drüsen Bekannte lässt sich leicht anfügen.

I. Der Ruhestrom der Haut und der Schleimhäute.

Die erste grundlegende Thatsache fand 1857 du Bois-Reymond[1]. Die Froschhaut zeigte sich als Sitz einer von Aussen nach Innen gerichteten electromotorischen Kraft. Er selbst schloss schon auf eine vitale Quelle der Erscheinung. Denn während indifferente Bäusche den Strom auf lange bestehen liessen, vernichtete eine Ableitung durch ätzende Mittel denselben äusserst rasch.

Offenbar ist die Drüsenschicht der Sitz dieser electromotorischen Kraft. Abkratzen der oberflächlichen Hautlage lässt den Strom verschwinden; noch mehr, die Hautströme fehlen in der so äusserst drüsenarmen Haut vieler Fische[2].

Gleiche, d. h. ebenfalls von Aussen nach Innen, von dem Ausführungsgang nach dem Drüsengrund gerichtete Ströme sind in der Folge von Rosenthal[3] am Magen und Darm, von Engelmann[4] an der Rachenschleimhaut, von Hermann & Luchsinger[5] an der Zunge des Frosches gefunden worden. Eine Erklärung dieser Ruheströme fehlt.

Hermann[6] deutet bei Gelegenheit seiner Beobachtung, dass die Secretionsströme der Haut gleiche Richtung wie der Ruhestrom haben (s.

---

1 E. du Bois-Reymond, Unters. II. 2. S. 7—22. 1860; auch in Moleschott's Unters. 1857.
2 E. du Bois-Reymond, Unters. II. 2. S. 17. 1860.
3 Rosenthal, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1865. S. 301.
4 Engelmann, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1868. S. 465.
5 Hermann & Luchsinger, Arch. f. d. ges. Physiol. XVIII. S. 460. 1878.
6 Hermann, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII. S. 302. 1878.

unten), die Möglichkeit an, dass auch letzterer ein Secretionsstrom ist, d. h. auf gewissen, die Secretion vorbereitenden Processen beruht, die schon in der Ruhe vor sich gehen und während der Reizung sich einfach verstärken. Die früher von Engelmann[1] versuchte Reduction der Hautströme auf einfache Muskelströme der Drüsenhülle dürfte von ihrem Autor jetzt wohl kaum mehr aufrecht erhalten werden, wäre zudem für die muskelfreien Drüsen doch noch eine andere Erklärung nöthig.

Auch an der Haut der Warmblüter fand du Bois-Reymond[2] zuerst electromotorische Wirkungen; er erkannte ein nahezu gleiches Verhalten symmetrischer, ein verschiedenes Verhalten verschiedener Hautstellen, er untersuchte die Einflüsse der Temperatur, der Dehnung, des ungleichzeitigen Eintauchens u. s. w.; aber er verzichtete wiederholt „auf eine Erklärung in dem Labyrinth der menschlichen Hautströme".

Solche scheint jedenfalls nicht aus einem einfachen Principe zu folgen. Die nunmehr erwiesenen Actionsströme der Schweissdrüsen (s. unten S. 443) sind jedenfalls in vielfachen Fällen mitbetheiligt[3]; in anderen, den sog. Ungleichzeitigkeitsströmen, dürften Flüssigkeitsketten eine wesentliche Rolle spielen, denn diese Ströme verhalten sich verschieden je nach der Natur der ableitenden Flüssigkeit; doch muss auch hier erneute, eingehende Untersuchung entscheiden.

II. Die galvanischen Veränderungen während der Thätigkeit der Drüsen.

1. Die Secretionsströme der Froschhaut.

Die ersten Untersuchungen über die Wirkung der Nervenreizung auf den Hautstrom wurden an der Unterschenkelhaut des Frosches von Roeber[4] unter Rosenthal's Leitung angestellt. Derselbe sah als Effect der Reizung meist negative, hin und wieder — anscheinend als Ausnahmen — aber auch positive Schwankungen des Stromes; am gleichen Objecte sah auch Engelmann[5] negative Schwankung, meist aber starke positive Nachwirkung. Nach Analogie der negativen Schwankung des ruhenden Muskel- und Nervenstromes schienen diese

1 Engelmann, Arch. f. d. ges. Physiol. VI. S. 97—103. 1872; dagegen aber auch ebenda XV. S. 116—148. 1877.
2 du Bois-Reymond, Unters. II. 2. S. 187—275. 1860.
3 Vgl. Luchsinger, Arch. f. d. ges. Physiol. XVIII. S. 478—483. 1878.
4 Roeber, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1869. S. 633.
5 Engelmann, Arch. f. d. ges. Physiol. VI. S. 126—144. 1872.

Beobachtungen völlig in der Ordnung, und die positiven Ausschläge erschienen als die Folge fremder, störender Einflüsse.

Hermann [1] unterwarf diesen Gegenstand einer erneuten Untersuchung, nachdem er bezüglich jener negativen Schwankungen zu einer wesentlich anderen Anschauung gelangt war (vgl. Bd. I. und II. dieses Handbuchs). Er wählte als Object in erster Linie die Rückenhaut des Frosches (zwischen den beiden Seitenwülsten), deren Nervenfäden mit einem medianen Stück der Wirbelsäule in Verbindung blieben. Es fand sich als Wirkung der Nervenreizung fast ausnahmslos ein kräftiger, von aussen nach innen gerichteter (einsteigender), also dem Ruhestrom gleichsinniger Secretionsstrom.

Aber auch in Versuchen an der Unterschenkelhaut war sehr häufig ebenfalls rein positive Schwankung vorhanden, in vielen Fällen jedoch ging ein schwacher negativer Vorschlag voran, ja — allerdings höchst selten — wurde auch rein negative Schwankung bemerkt.

Um die beiden Richtungen des Secretionsstromes und ihre Verschiedenheit an verschiedenen Hautstellen zu erklären, macht Hermann auf die Möglichkeit aufmerksam, dass die beiden Richtungen verschiedenen Drüsengattungen angehören, nämlich der einsteigende Secretionsstrom den kleinen, überall gleichmässig vertheilten Schleimdrüsen, der aussteigende den grösseren, ungleichmässig vertheilten Drüsen. Im mittleren Rückenblatt sind bei Rana esculenta die ersteren fast ausschliesslich vorhanden, während an anderen Hautstellen, besonders in den Seitenwülsten, auch letztere reichlich vorkommen. Da das Secret des Rückens von Hermann rein alkalisch, das anderer Hautstellen sauerfleckig gefunden wurde, so ist es nach Hermann's Ansicht möglich, dass die Richtung des Secretionsstromes mit der Reaction des Secrets der Drüsengattung in tieferem Zusammenhang steht, d. h. dass die alkalisch secernirenden Drüsen mit einsteigendem Secretionsstrom begabt sind [2].

Diese Auffasung wird nun wesentlich unterstützt durch Versuche an Warmblütern. Denn auch hier sehen wir während der Thätigkeit der alkalisch [3] secernirenden Schweissdrüsen und Flotzmauldrüsen eine gleiche Entwicklung einsteigend gerichteter Ströme.

---

1 Hermann, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII. S. 291—310. 1878.

2 Bei dieser Vermuthung ist keineswegs nur an grob electrochemische Wirkungen von Flüssigkeitsketten zu denken; deren Bedeutung ist wohl eine sehr nebensächliche (vgl. unten Schweissdrüsen), vielmehr dürften in den Drüsen selbst mit der Bildung verschieden reagirenden Secretes auch physikalisch verschiedenartige Processe sich abspielen und deren Folge erst wären die wahrgenommenen Ströme.

3 Vgl. Trümpy & Luchsinger, Arch. f. d. ges. Physiol. XVIII. S. 494. 1878.

2. Der Secretionsstrom der Schweissdrüsen.

Die Vermuthung Hermann's, dass auch die Haut der Warmblüter einen von aussen nach innen gerichteten Secretionsstrom zeigen würde (Hermann glaubte in diesem Verhalten die Erklärung des bekannten du Bois'schen Willkürversuchs zu finden, dessen Ableitung von musculären Actionsströmen er widerlegt hatte [1]), bestätigte sich sofort in folgenden Versuchen von Hermann & Luchsinger [2]:

Wird eine Katze curarisirt, dann beide Hüftnerven durchschnitten, und von beiden Hinterpfoten mit unpolarisirbaren Electroden zur Boussole abgeleitet, so tritt mit Tetanisiren eines Hüftnerven in absoluter Regelmässigkeit im gereizten Bein ein von aussen nach innen gerichteter Strom auf.

Dieser Strom ist selbst noch empfindlicher als die directe Beobachtung der Secretion. Denn schon auf geringste Reizung, der noch keine wahrnehmbare Absonderung folgt, wird gleichwol eine geringe Ablenkung im richtigen Sinne beobachtet.

Bei starker Reizung kann die Kraft Werthe von 0,04 Daniell erreichen.

Bedingungen, welche die Secretion schwächen, hindern auch das Auftreten eines Secretionsstromes.

Beim atropinisirten Thier fehlt jegliche galvanische Veränderung, ebenso sind Versuche an ganz jungen Katzen erfolglos, offenbar da ihre Schweissdrüsen noch nicht functionsfähig sind.

Genau gleiche Erfolge beobachtete ich [3] weiterhin an der Rüsselscheibe des Schweines. Reizung des Halssympathicus oder des N. infraorbitalis einer Seite bewirkte einen starken, einsteigend gerichteten Strom. Dieser Strom behielt seine Richtung bei, gleichgiltig ob Säuren oder Alkalien zur Ableitung dienten, verschwand nach Vergiftung mit Atropin.

Die Ursache des Stromes ist entweder in der directen Wirkung des alkalischen Secretes selbst oder aber in eigenthümlichen vitalen Processen der Drüse zu suchen. Die so grosse Empfindlichkeit dieser Ströme, die schon auftreten, bevor eine sichtbare Secretion erscheint, nicht weniger die grosse Kraft derselben machen erstere Vorstellung nicht sehr wahrscheinlich; sie fällt aber vollends, da diese Ströme

---

1 Vgl. Band I. dieses Handbuchs, 1. Theil, S. 222 ff., wo auch die Literaturcitate.
2 Hermann & Luchsinger, Arch. f. d. ges. Physiol. XVII. S. 310. 1878.
3 Luchsinger, Tagebl. d. 52. deutsch. Naturforscherverś. in Baden-Baden 1879.

gleiche Richtung behalten, wie immer ob sauer oder alkalisch die ableitenden Flüssigkeiten seien [1].

Der DU BOIS-REYMOND'sche Willkürversuch ist offenbar nichts anderes, als der durch Miterregung der Schweissnerven hervorgerufene Secretionsstrom der Hand, resp. des Fusses; freilich wohl in anderem Sinne als wie BECQUEREL zuerst vermuthet hatte (s. die Citate und weitere Beweise bei HERMANN, a. a. O.).

3. Der Secretionsstrom des Flotzmauls.

Vor Kurzem noch beobachtete ich[2] an diesem Objecte Folgendes:

Wird von der Nase einer curarisirten Ziege beidseitig durch unpolarisirbare Electroden abgeleitet, so tritt jedesmal auf Reizung des Halsstranges einer Seite ein kräftiger, einsteigender Strom auf der gereizten Seite auf. Stets macht sich ein oft langdauerndes Latenzstadium bemerkbar. Atropin unterdrückt auch hier den Strom.

Gleiche Verhältnisse gelten für die Schnauze von Hund und Katze; nur sind entsprechend dem hier geringeren Secretionsvermögen auch die Secretionsströme weniger kräftig entwickelt.

4. Secretionsströme in der Zungenschleimhaut des Frosches.

HERMANN & LUCHSINGER[3] leiteten beim Frosch von beiden Seiten der Zunge mit unpolarisirbaren Electroden zur Boussole ab und reizten den N. glossopharyngeus einer Seite; es tritt nach kurzem Latenzstadium zuerst ein auf der gereizten Seite einsteigender Strom auf, folgt diesem meist eine kräftige aussteigende Bewegung und wird solche endlich wiederum durch eine dann lang andauernde, mächtige, einsteigende Richtung überboten.

Atropin schwächt auch diese galvanischen Veränderungen gleich wie die Secretion. Zuerst zeigt sich nur Verlängerung des Latenzstadiums, dann völlige Lähmung.

Die erste und dritte Phase unserer Erscheinung sind offenbar Stücke eines einzigen starken, die Reizung lange überdauernden, einsteigenden Stromes. Dessen Deutung wird jedenfalls übereinstimmen mit der Erklärung des gleichfalls einsteigenden Stromes der Schleimdrüsen des Frosches, der Schweissdrüsen der Katze und des Schweins, sowie der Flotzmauldrüsen der Ziege.

---

1 Nach nicht publicirter Untersuchung.
2 LUCHSINGER, Tagebl. d. 52. deutsch. Naturforschervers. in Baden-Baden 1879.
3 HERMANN & LUCHSINGER, Arch. f. d. ges. Physiol. XVIII. S. 460. 1878.

Dieser Strom wird nun kurz nach seiner Entstehung durch eine zweite entgegengesetzt gerichtete, aber rasch wieder verschwindende Schwankung gewisse Zeit übertroffen, und so die zweite, aussteigende Phase geschaffen. Aber die Deutung dieses zweiten Gegenstromes ist gänzlich räthselhaft.

Ein Versuch von HERMANN & LUCHSINGER, an der Speicheldrüse des Hundes Secretionsströme nachzuweisen, misslang. (Vgl. Archiv f. d. ges. Physiol. XVIII. S. 471. 1878.)

CHEMIE

DER

ABSONDERUNGEN UND DER GEWEBE

(MIT AUSSCHLUSS DER VERDAUUNGSSÄFTE, DRÜSEN UND MUSKELN)

VON

PROF. DR. E. DRECHSEL IN LEIPZIG.

VORWORT.

Die Bearbeitung der „Chemie der Absonderungen und der Gewebe“ für das vorliegende Handbuch habe ich auf Wunsch des Herausgebers und des Verlegers vor etwa Jahresfrist übernommen. Wenn ich auf diesen Umstand, sowie auf den weiteren, dass die Zeit, welche ich dieser Arbeit widmen konnte, durch meine Berufsthätigkeit sehr erheblich eingeschränkt wurde, besonders hinweisen zu müssen glaube, so geschieht dies nur, um die mannichfachen Lücken zu erklären. Ich war unter diesen Verhältnissen gezwungen, wenn die Beendigung der Arbeit und somit auch der Abschluss des ganzen Handbuchs nicht ungebührlich lange verzögert werden sollte, mich hauptsächlich auf eine gedrängte Darstellung des thatsächlichen chemischen Materials zu beschränken und die Auseinandersetzung der physiologischen Verhältnisse mehr in den Hintergrund treten zu lassen.

Leipzig, im Mai 1883.

E. Drechsel.

ERSTES CAPITEL.

Der Harn.

Der Harn enthält den weitaus grössten Theil aller derjenigen festen und flüssigen Substanzen, welche, als für die Zwecke des Organismus nicht mehr tauglich, aus diesem entfernt werden sollen, insbesondere Wasser, Salze und stickstoffhaltige Verbindungen. Seine Zusammensetzung muss daher einestheils von der der genossenen Nahrung abhängen, anderntheils aber von den specifischen Stoffwechselprocessen, welche sich in den Organismen abspielen. Die Erfahrung lehrt denn auch, dass Veränderungen in der Nahrung die Eigenschaften des Harns beeinflussen, und ebenso, dass der Harn verschiedener Thierclassen eine verschiedene Beschaffenheit zeigt. Daher lassen sich weder bestimmte Eigenschaften noch eine bestimmte Zusammensetzung für den Harn angeben, sondern nur Grenzen, innerhalb welcher etwa dieselben unter normalen Verhältnissen schwanken. Ganz selbstverständlich erscheint es auch hiernach, dass unter pathologischen Bedingungen der Harn ganz neue Eigenschaften annehmen kann, deren Untersuchung dem Arzte häufig werthvolle diagnostische Aufschlüsse giebt.

I. Allgemeine Eigenschaften des Harns.

Insoweit als die Eigenschaften des Harns von besonderen Stoffwechselbedingungen abhängen, ist besonders zu unterscheiden der Harn der Säugethiere (einschliesslich des Menschen) und der nackten Amphibien, welcher flüssig ist, von demjenigen der Vögel und beschuppten Amphibien, welcher bei der Entleerung breiartig ist und erst allmählich an der Luft erstarrt; letzterem scheint auch der noch sehr wenig untersuchte Harn der Wirbellosen nahe zu stehen.

Der Harn des nüchternen Menschen ist eine vollkommen klare, heller oder dunkler bernsteingelbe Flüssigkeit von eigenthümlichem schwachem Geruch und salzigem Geschmack; er lässt beim Stehen einen äusserst geringen wolkigen Niederschlag fallen, welcher aus etwas Schleim und einzelnen Epithelien der Harnwege besteht. Die Reaction desselben ist sauer, doch kann nach stärkeren Mahlzeiten während der Magenverdauung dieselbe vorübergehend neutral oder selbst alkalisch werden; letzteres tritt auch nach dem reichlichen Genusse von kohlensauren oder pflanzensauren Alkalien ein. Das specifische Gewicht schwankt innerhalb weiter Grenzen und hängt natürlich von der Concentration ab; unter normalen Verhältnissen beträgt es im Mittel 1017—1020, kann aber nach reichlichem Trinken bis auf 1003 sinken, und nach starkem Schwitzen bis auf 1030 steigen.

Der Harn der Fleischfresser ist dem des Menschen sehr ähnlich, aber meist bedeutend concentrirter und besitzt häufig einen unangenehmen Geruch (Hund, Katze); seine Reaction ist stark sauer. Pflanzenfresserharn ist theils klar (Kuhharn), theils lehmicht trübe (Pferd), und von alkalischer Reaction; er ist aber sauer und ganz klar bei jungen Thieren, solange dieselben noch gesäugt werden. Ueberhaupt wird der Harn der Säugethiere bei animalischer Kost (und bei Hunger) klar und sauer, bei vegetabilischer dagegen alkalisch und leicht trübe, denn aus ersterer entsteht bei der Oxydation mehr Säure (aus dem Schwefel des Eiweisses und dem Phosphor des Lecithins) als von den disponiblen Basen zur Bildung neutraler Salze benöthigt wird, während in den Vegetabilien so viel pflanzensaure Salze enthalten sind, dass die im Organismus daraus entstehenden kohlensauren Salze mehr als hinreichend sind, um alle gleichzeitig gebildeten Mineralsäuren zu neutralen Salzen zu binden.

Der Harn der Vögel und beschuppten Amphibien ist bei der Entleerung breiartig, wird aber an der Luft schnell fest; er ist fast ganz rein weiss.

II. Chemische Bestandtheile des Harns.

Der Harn ist ausgezeichnet durch seinen grossen Reichthum an Bestandtheilen; trotz der vielen auf die Erforschung seiner Zusammensetzung gerichteten Versuche ist es doch noch lange nicht gelungen, auch nur die constant darin vorkommenden Substanzen sämmtlich zu erkennen, ganz abgesehen von den Verbindungen, welche sich nur unter besonderen Verhältnissen, namentlich nach Einführung differenter Substanzen in den Organismus darin vorfin-

den. Von anorganischen Stoffen enthält er Wasser und alle Salze, welche auch sonst als Bestandtheile der Körperflüssigkeiten aufgefunden worden sind: die Chloride der Alkalien, Phosphate und Sulfate derselben, sowie von Kalk und Magnesia; unter Umständen auch die kohlensauren Salze dieser Basen; ferner Spuren von Eisen, Kieselsäure und Fluor. Viele andere anorganische Stoffe, wie Jod, Lithium, Arsen, Quecksilber u.s.w. gehen ebenfalls in den Harn über, wenn sie dem Organismus einverleibt worden waren. Von organischen Verbindungen sind namentlich die stickstoffhaltigen von Bedeutung: Harnstoff, Harnsäure, Xanthin, Kreatinin, die Harnfarbstoffe incl. ihrer Chromogene, Hippursäure; von Zersetzungsproducten der Harnsäure Allantoïn und oxalursaures Ammon; von den stickstofffreien Paroxyphenylessigsäure, mehrere Aetherschwefelsäuren. Wie schon bemerkt finden sich nach Eingabe fremder organischer Verbindungen sehr häufig neue, sonst nicht im Harn beobachtete Substanzen, während andere, wie z. B. Pyrophosphate, unterphosphorigsaure Salze, Ferrocyankalium, Alkohol, sich als solche im Harn wiederfinden.

Ueber den Brechungscoëfficienten des Harns liegen Untersuchungen von VALENTIN[1] vor; über den Harn von Neugeborenen von MARTIN, RUGE und BIEDERMANN[2], und über den von Säuglingen von CRUSE[3]; über Affen- und Rinderharn von J. MUNK[4].

Substanzen, welche constant im normalen Harn vorkommen, oder deren Auftreten doch nicht an die Einverleibung bestimmter anderer Verbindungen geknüpft erscheint.

A) Harnstoff CH_4N_2O.

Der Harnstoff[5] wurde im unreinen Zustande zuerst 1773 von ROUELLE d. J. als Extraetum saponaceum urinae erhalten, und 1799 von FOURCROY und VAUQUELIN reiner dargestellt. Er kommt in grösserer Menge im Harn vor, namentlich in dem der Säugethiere, nackten Amphibien und Fische, nur in geringen Mengen in dem der Vögel; er findet sich in kleiner Menge auch im Blute, in Transsudaten, im Fruchtwasser, in der Leber, im Darmsaft, in der Galle und in der Milch (Spuren), im Schweiss, während er in den Muskeln und im Gehirn noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte.

1 VALENTIN, Arch. f. d. ges. Physiologie. XVII. S. 255.
2 BIEDERMANN, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VIII. S. 1184.
3 CRUSE, Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. XI. S. 393.
4 J. MUNK, Arch. f. (Anat. u.) Physiologie. 1880. Suppl. S. 22.
5 GMELIN-KRAUT, Handb. d. org. Chemie. 4. Aufl. V. S. 287.

Harnstoff entsteht auf sehr mannichfache Weise; Wöhler[1] stellte ihn zuerst künstlich aus cyansaurem Ammon dar, später wurde er aus Chlorkohlenoxyd und Ammoniak[2], aus Kohlensäureäther und Ammoniak, aus carbaminsaurem Ammoniak durch Erhitzen mit absolutem Alkohol auf 140° (Basarow[3]) oder durch Elektrolyse mit Wechselströmen bei gewöhnlicher Temperatur (Drechsel[4]), aus Cyanamid durch Aufnahme von Wasser (Cannizaro, Cloëz[5]), sowie als Zersetzungsproduct vieler anderer Körper wie Harnsäure und deren Abkömmlingen, Guanidin, Kreatin u. s. w. erhalten. Zur Darstellung benutzt man entweder Harn (am besten vom Hund), den man verdampft, mit Alkohol auszieht und wieder verdampft, oder die Umsetzung des cyansauren Ammons, indem man eine wässrige Lösung von cyansaurem Kali mit der äquivalenten Menge schwefelsauren Ammons versetzt, eindampft, zunächst das schwefelsaure Kali auskrystallisiren lässt, und den aus der Mutterlauge durch weiteres Eindampfen erhaltenen rohen Harnstoff aus Alkohol umkrystallisirt. Im reinen Zustande bildet der Harnstoff grosse wasserfreie, säulenförmige Krystalle, welche denen des salpetersauren Kalis äusserst ähnlich sind; er ist in Wasser sehr leicht und unter starker Temperaturerniedrigung löslich, etwas weniger leicht in absolutem Alkohol und noch weniger in Aether (doch nimmt letzterer beim Schütteln mit einer concentrirteren wässrigen Lösung, z. B. Hundeharn, etwas Harnstoff aus derselben auf). In Chloroform, Benzol, Petroleumäther ist er fast oder ganz unlöslich. Beim Erhitzen schmilzt er zunächst unzersetzt bei 130°; höher erhitzt zersetzt er sich leicht unter Bildung mannichfacher Producte (die zum Theil durch secundäre Reactionen entstehen), wobei die Schmelze anfangs unter lebhaftem Aufschäumen Gase entwickelt, später trübe wird und endlich zu einer weissen Masse erstarrt. Die Zersetzung selbst erfolgt nach drei Richtungen:

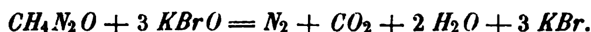
1) $CH_4N_2O = CO \cdot N \cdot NH_4$ cyansaures Ammon
2) $CH_4N_2O = H_2O + CN \cdot NH_2$ Cyanamid
3) $2\,CH_4N_2O = NH_3 + (NH_2 \cdot CO)_2HN$ Biuret.

Das cyansaure Ammon zerfällt weiter in Ammoniak und Cyansäurehydrat, welches sich theils zu Cyanursäure $C_3N_3O_3H_3$ polymerisirt, theils zu 2 Mol. mit 1 Mol. Cyanamid zu Ammelid $C_3N_4O_2H_4$ zusammentritt, theils mit dem Wasser zu Kohlensäure und Ammo-

1 Wöhler, Ann. d. Physik. XII. S. 253, XV. S. 619.
2 Natanson, Ann. d. Chemie u. Pharm. XCVIII. S. 289.
3 Basarow, Journ. f. pract. Chemie. (2) I. S. 283.
4 Drechsel, Ebenda. XXII. S. 481.
5 Cloëz, Ann. d. Chemie u. Pharm. LXXVIII. S. 230.

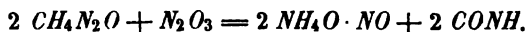
niak zerfällt, welche ihrerseits sich wieder in dem Verhältnisse von 1 Mol. CO_2 + 2 Mol. NH_3 zu carbaminsaurem Ammon vereinigen. Letzteres Salz setzt sich, wenn man die Zersetzung in einem Röhrchen vornimmt, am entferntesten von dem festen Rückstande ab; diesem näher condensirt sich eine ölige Flüssigkeit, die beim Erkalten theils trübe, theils krystallinisch erstarrt (Biuret). Diese Zersetzung kann man sehr gut zur Erkennung selbst kleiner Mengen Harnstoffs benutzen; das Biuret löst sich schon in kaltem Wasser auf und giebt mit etwas Kupfervitriol und Natronlauge eine schöne rothe Flüssigkeit, während der erdige weisse Rückstand in etwas heissem Ammoniak gelöst mit einer ammoniakalischen Kupferlösung sogleich oder nach einiger Zeit einen schön krystallischen, violetten Niederschlag von cyanursaurem Kupferoxydammoniak giebt.

Mit unterbromigsauren oder unterchlorigsauren Alkalien zerfällt der Harnstoff in wässriger Lösung schon bei gewöhnlicher Temperatur in Stickstoff, welcher unter Aufschäumen entweicht, Kohlensäure und Wasser:



$$CH_4N_2O + 3\,KBrO = N_2 + CO_2 + 2\,H_2O + 3\,KBr.$$

Auf diese Zersetzung gründet sich die KNOP-HÜFNER'sche Methode zur Bestimmung des Harnstoffs.[1] Eine ähnliche Veränderung erleidet der Harnstoff durch überschüssige salpetrige Säure beim Erhitzen[2]: $CH_4N_2O + N_2O_3 = CO_2 + N_4 + 2\,H_2O$, während in der Kälte sich beide nach LIEBIG und WÖHLER[3] in Cyansäure und salpetrigsaures Ammon umsetzen:



$$2\,CH_4N_2O + N_2O_3 = 2\,NH_4O \cdot NO + 2\,CONH.$$

Beim Eindampfen seiner wässrigen Lösung in höherer Temperatur verflüchtigt sich der Harnstoff stets zu einem kleinen Theile als kohlensaures Ammon; erhitzt man ihn mit Barytwasser (oder ammoniakalischer Chlorbaryumlösung) im zugeschmolzenen Rohre auf 200°, so ist die Zersetzung vollständig (Methode der Harnstoffbestimmung von BUNSEN).

Der Harnstoff giebt mit Säuren und Salzen Verbindungen, die zum Theil schön krystallisiren. Besonders wichtig sind das salpetersaure und oxalsaure Salz. Vermischt man eine concentrirte Harnstofflösung mit concentrirter farbloser Salpetersäure, so entsteht ein krystallinischer Niederschlag von salpetersaurem Harnstoff: $CH_4N_2O + HNO_3$, der unter dem Mikroskop schöne durchsichtige,

1 KNOP-HÜFNER, Ztschr. f. analyt. Chemie. IX. S. 226; Journ. f. pract. Chemie. (2) III. S. 1.
2 s. CLAUS, Ber. d. deutsch. chem. Ges. IV. S. 140.
3 LIEBIG u. WÖHLER, Ann. d. Chemie u. Pharm. XXVI. S. 261.

sechsseitige, rhombische Täfelchen und daneben weissliche, weniger deutliche Krystallaggregate erkennen lässt. Dieselben sind in kaltem Wasser nicht leicht, in verdünnter Salpetersäure schwerer löslich, noch weniger in salpetersäurehaltigem Alkohol; sie lösen sich auch in kaltem Aceton und krystallisiren beim Verdunsten desselben in der Kälte wieder aus. In ähnlicher Weise entsteht der oxalsaure Harnstoff $2\,CH_4N_2O + C_2O_4H_2 + H_2O$, welcher auch in Wasser wenig löslich ist, noch weniger in Oxalsäure und in Alkohol. Eine Verbindung des Harnstoffs mit Phosphorsäure erhielt J. Lehmann[1] aus abgedampftem Schweineharn in farblosen glänzenden, in Wasser leicht löslichen Krystallen; dieselbe kann auch direct aus den Componenten dargestellt werden. Ueber eine ebenfalls im Harn gefundene Verbindung mit Uronitrotoluolsäure s. diese.

Auch mit manchen Salzen verbindet sich der Harnstoff z. B. mit Kochsalz, salpetersaurem Natron, Sublimat, salpetersaurem Silberoxyd; die Lösung dieser letzteren Verbindung trübt sich bei längerem Erhitzen und scheidet dann beim Erkalten lange Säulen von cyansaurem Silberoxyd ab (Wöhler). Durch grosse Schwerlöslichkeit ausgezeichnet ist die Verbindung mit Palladiumchlorür: $2\,CH_4N_2O + PdCl_2$, welche sich nach einiger Zeit als gelber krystallinischer Niederschlag ausscheidet, wenn man eine Lösung von Palladiumchlorür zu überschüssiger Harnstofflösung zusetzt. In Alkohol, sowie concentrirter wässriger Harnstofflösung ist sie ganz unlöslich (Drechsel[2]). Mit salpetersaurem Quecksilberoxyd giebt eine salpetersäurehaltige Harnstofflösung zunächst eine schwache Trübung, nach einiger Zeit aber setzen sich feste, krystallinische Krusten einer Verbindung: $2\,CN_2H_4O + HgO + HgN_2O_6$ ab; vermischt man aber sehr verdünnte und warme Lösungen von Harnstoff und salpetersaurem Quecksilberoxyd, so entsteht ein schwerer, weisser, krystallinischer Niederschlag: $2\,CN_2H_4O + 3\,HgO + HgN_2O_6$ (Liebig; Methode desselben zur Harnstoffbestimmung[3]). In Kochsalzlösung sind alle diese Niederschläge leicht löslich. Endlich sind auch Verbindungen des Harnstoffs mit Metalloxyden, namentlich Quecksilberoxyd und Silberoxyd bekannt.

Bezüglich seiner chemischen Constitution wird der Harnstoff von den meisten Chemikern als Amid der Kohlensäure, als Carbamid: $CO(NH_2)_2$ aufgefasst; da aber mit dieser Ansicht sein Verhalten als einsäurige Base nicht wohl in Einklang steht, nimmt Kolbe

1 J. Lehmann, Chem. Centralbl. 1866. S. 1119.
2 Drechsel, Journ. f. pract. Chemie. (2) XX. S. 469.
3 Liebig, Ann. d. Chemie u. Pharm. LXXXV. S. 294.

an, dass er das Amid der Carbaminsäure sei: $\left.\begin{matrix}(NH_2 \cdot CO)\\ H_2\end{matrix}\right\} N$, dessen beide Amidradicale nicht gleiche chemische Function besitzen. Das Biuret ist dann entsprechend als Dicarbaminsäureamid $(NH_2 \cdot CO)_2HN$ aufzufassen.

Ueber die Entstehung des Harnstoffs im Organismus sind die Ansichten noch getheilt. Früher glaubte man, dass er direct durch Oxydation aus dem Eiweiss entstände, und Béchamp, sowie später Ritter gaben an, aus Eiweiss durch Einwirkung von übermangansaurem Kali Harnstoff erhalten zu haben; allein weder Städeler noch Loew[1] und Tappeiner[2] konnten diese Angaben bestätigen, und Lossen[3] zeigte jüngst, dass zwar kein Harnstoff, wohl aber eine kleine Menge Guanidin bei der fraglichen Reaction entsteht. Wenn nun auch dieses letztere unter Umständen in Harnstoff übergehen kann, so giebt dieses Resultat Lossen's doch keine Stütze für die Oxydationstheorie ab, da eben kein Harnstoff erhalten wurde, sondern Guanidin; höchstens könnte man daraus schliessen, dass bei der Zersetzung des Eiweisses im Organismus eine kleine Menge Guanidin oder ähnlicher, vielleicht dem Guanin nahe stehender Verbindungen abgespalten und später in Harnstoff übergeführt werde. Dagegen lehrten andere Versuche, dass die Harnstoffbildung im Organismus ein synthetischer Process sein müsse. Schultzen und Nencki[4] fanden nämlich, dass nach Eingabe von Glycocoll der Stickstoff desselben als Harnstoff wieder ausgeschieden werde; da aber 1 Mol. Glycocoll nur 1 At. Stickstoff enthält, 1 Mol. Harnstoff dagegen deren 2, so ist klar, dass zur Bildung dieses letzteren eine Synthese nothwendig ist. Eine vollkommene Bestätigung für diesen Schluss wurde später durch die verschiedenen Fütterungsversuche mit Salmiak von v. Knieriem[5], E. Salkowski[6], mit kohlensauren und pflanzensauren Ammonsalzen von Schmiedeberg und Hallervorden[7], Coranda[8], Feder und E. Voit[9] geliefert, welche den Nachweis erbrachten, dass das eingeführte Ammoniak im Organismus des Menschen, des Hundes und des Kaninchens in Harnstoff übergeht. Schultzen und Nencki ziehen aus ihren Versuchen den Schluss, dass die Eiweisss

1 Loew, Journ. f. pract. Chemie. (2) II. S. 289.
2 Tappeiner, Maly's Jahresber. 1871. S. 11.
3 Lossen, Ann. d. Chemie u. Pharm. CCI. S. 369.
4 Schultzen u. Nencki, Ztschr. f. Biologie. VIII. S. 124; s. a. E. Salkowski, Ztschr. f. physiol. Chemie IV. S. 55 u. 100.
5 v. Knieriem, Ztschr. f. Biologie. X. S. 263.
6 E. Salkowski, Ztschr. f. physiol. Chemie. I. S. 1.
7 Hallervorden, Arch. f. exper. Pathol. X. S. 125.
8 Coranda, Ebenda. XII. S. 76.
9 Feder u. E. Voit, Ztschr. f. Biologie. XVI. S. 179.

körper zunächst unter Bildung von Amidosäuren zerfallen, welche ihrerseits dann in Harnstoff übergehen, und stellen die intermediäre Bildung von Cyanverbindungen als möglich hin. HOPPE-SEYLER[1] ist der Ansicht, dass im Organismus zunächst Cyansäure entsteht, welche sich mit Ammoniak verbindet und dann in Harnstoff umwandelt:



$$CNOH + NH_3 = CNONH_4;\ CNONH_4 = CO(NH_2)_2.$$

E. SALKOWSKI[2] dagegen stellt die Hypothese auf, dass sich entweder 2 Mol. Cyansäure unmittelbar mit Wasser in Harnstoff und Kohlensäure zersetzen:



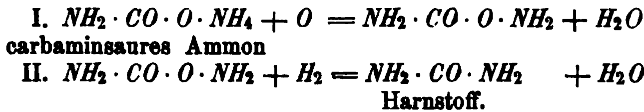
$$2\ CNOH + H_2O = CO(NH_2) + CO_2$$

oder bei Zufuhr von Ammoniak nach der vorhergehenden Gleichung Harnstoff geben.

Die Hypothesen von HOPPE-SEYLER und E. SALKOWSKI haben aber das Bedenkliche, dass sie die Bildung von Cyanverbindungen voraussetzen, welche einerseits noch nicht im Organismus angetroffen worden sind und andererseits heftige Gifte für denselben sind. Würden sie wirklich während des Lebens gebildet, so sollte man meinen, dass der Organismus die Fähigkeit haben müsse, sie äusserst schnell und energisch in Harnstoff umzuwandeln, und dann ist es schwer zu begreifen, dass cyansaures Kali schon in kleinen Mengen so stark giftig wirkt und nicht sofort in den unschädlichen Harnstoff übergeführt wird. Diesen Einwänden entgeht die Hypothese von SCHMIEDEBERG[3], nach welcher der Stickstoff des Eiweisses, bez. der Amidosäuren zunächst als kohlensaures Ammon abgeschieden wird, aus welchem sodann durch Wasserabspaltung Harnstoff entsteht. Eine wichtige Stütze für diese Anschauung bildet die Thatsache, dass nach Eingabe von kohlensaurem Ammon Harnstoff, und von kohlensaurem Aethylamin kleine Mengen von Aethylharnstoff im Harn erscheinen (SCHMIEDEBERG[4]). Gegen diese Ansicht lässt sich nur einwenden, dass wenn Kohlensäure und Ammoniak zusammentreffen, unter allen Umständen carbaminsaures Ammon entsteht, welches erst durch Wasseraufnahme in kohlensaures Salz übergeht (DRECHSEL[5]), sowie dass durch Oxydation von Leucin, Glycocoll und Tyrosin in alkalischer Lösung ebenfalls Carbaminsäure entsteht (DRECHSEL[6]). Desshalb ist von DRECHSEL[7] die Hypothese aufgestellt worden, dass der Harnstoff aus carbaminsaurem Ammon durch Wasserabspaltung gebildet werde,

1 HOPPE-SEYLER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1874. S. 34; Physiol. Chemie. S. 810.
2 E. SALKOWSKI, Ztschr. f. physiol. Chemie. I. S. 1; Die Lehre vom Harn. S. 68.
3 SCHMIEDEBERG, Arch. f. exper. Pathol. VIII. S. 1.
4 Derselbe, Ebenda.
5 DRECHSEL, Journ. f. pract. Chemie. (2) XVI. S. 180.
6 Derselbe, Ebenda. (2) XII. S. 417.
7 Derselbe, Ebenda. (2) XXII. S. 476; Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880. S. 550.

und zwar nicht auf die Weise, dass die Elemente des Wassers auf einmal, in Form von Wasser, abgespalten werden, sondern durch zwei unmittelbar auf einander folgende Reactionen: eine Oxydation, welche 2 At. Wasserstoff, und eine Reduction, welche 1 At. Sauerstoff eliminirt:



I. $NH_2 \cdot CO \cdot O \cdot NH_4 + O = NH_2 \cdot CO \cdot O \cdot NH_2 + H_2O$
carbaminsaures Ammon
II. $NH_2 \cdot CO \cdot O \cdot NH_2 + H_2 = NH_2 \cdot CO \cdot NH_2 + H_2O$
Harnstoff.

Wie man sieht, giebt diese Hypothese nicht nur über die Harnstoffbildung Aufschluss, sondern auch zugleich über den Modus der Wasserabspaltung innerhalb einer wässrigen Lösung, und als Stütze für dieselbe dient die Thatsache, dass bei der Elektrolyse einer wässrigen Lösung von carbaminsaurem Ammon mittelst Wechselströmen, wo also an jeder Elektrode in kurzen Zwischenräumen hintereinander Oxydations- und Reductionsprocesse vor sich gehen, bei gewöhnlicher Temperatur kleine Mengen von Harnstoff gebildet werden.

Ueber den Ort der Harnstoffbildung im Organismus war bis vor Kurzem etwas Sicheres nicht bekannt; Meissner[1] hatte zwar gefunden, dass die Leber von Hunden und Hühnern grössere Mengen von Harnstoff bez. Harnsäure enthielten als das Blut dieser Thiere, und schloss daraus, dass dieses Organ die Bildungsstätte für diese Verbindungen sei, allein Gscheidlen[2] widersprach dieser Ansicht, da er nach mehrmaligem Durchleiten von Blut durch eine Hundeleber den Harnstoffgehalt desselben nicht vergrössert fand, und J. Munk[3] kam zu dem Resultate, dass der Harnstoffgehalt des Blutes höher sei als der der Leber. Vor Kurzem zeigte indessen W. v. Schröder[4], dass das Blut hungernder Hunde beim Durchleiten durch eine ausgeschnittene Hundeleber zwar keine Zunahme seines Harnstoffgehaltes zeigt, wohl aber nach Zusatz von kohlensaurem oder ameisensaurem Ammon, oder auch ohne diesen Zusatz, falls das Blut von in der Verdauung befindlichen Thieren stammt; dagegen konnte er eine solche Vermehrung des Harnstoffgehaltes beim Durchleiten des Blutes durch eine Niere oder durch Muskelgewebe nicht nachweisen. Nach diesen Versuchen ist also die Leber als Hauptbildungsstätte

1 Meissner, Ztschr. f. rat. Med. XXXI. S. 234.
2 Gscheidlen, Habilitationsschrift: Ueber den Ursprung des Harnstoffs im Thierkörper. Leipzig 1871.
3 J. Munk, Arch. f. d. ges. Physiologie. XI. S. 100.
4 W. v. Schröder, Arch. f. exper. Pathol. XV. S. 364.

des Harnstoffs (und wahrscheinlich auch der Harnsäure beim Vogel) zu betrachten.

Die Menge des vom Menschen ausgeschiedenen Harnstoffs beträgt bei gewöhnlicher gemischter Kost etwa 25—32 g pro die, doch ist sie in sofern sehr bedeutenden Schwankungen unterworfen, als sie bei rein animalischer Kost beträchtlich, bis auf etwa das Doppelte, ansteigen, und bei sehr eiweissarmer Kost auf etwa die Hälfte herabsinken kann. Auch die einzelnen, tagüber gelassenen Harnportionen zeigen bedeutende Differenzen; am meisten Harnstoff wird während der Verdauung entleert; vgl. die von LUDWIG construirten Curven in dessen Lehrb. d. Physiol. 2. Aufl. II. S. 387.

Harngährung. Lässt man klaren Harn längere Zeit an der Luft stehen, so nimmt allmählich die saure Reaction desselben ab, und schlägt endlich in die alkalische um, wobei die Flüssigkeit sich trübt und Krystalle von phosphorsaurer Ammonmagnesia neben harnsauren Salzen absetzt. Diese Erscheinung, die sog. ammoniakalische Harngährung, beruht auf der Umwandlung des Harnstoffs in kohlensaures Ammon durch eine Bakterienart (PASTEUR[1]). R. v. JAKSCH[2] hat diese in künstlichen Nährflüssigkeiten gezüchtet und gefunden, dass sie zu ihrer Entwicklung ausser zwei anorganischen Salzen (phosphorsaures Kali und schwefelsaure Magnesia) und Harnstoff noch eine kohlenstoffhaltige Substanz bedarf (Essigsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Aepfelsäure etc.). COHN hat für dieselbe den Namen Micrococcus ureae vorgeschlagen. Die Umwandlung des Harnstoffs wird durch ein Ferment bewirkt, welches MUSCULUS[3] von den Bakterien trennt, indem er schleimigen Harn von Blasenkatarrh mit Alkohol fällt, den Niederschlag bei gelinder Temperatur trocknet, in Wasser löst und filtrirt. Diese Lösung mit Harnstoff versetzt entwickelt bald Ammoniak; das Ferment wird durch 0.1 % Salzsäure zerstört, nicht aber durch Alkohol, Phenol, Natronlauge oder Kochsalz. Die Keime dieses Micrococcus sind nach MIQUEL[4] in der Luft vorhanden, besonders in der Nähe solcher Orte, wo Harn in grösserer Menge der ammoniakalischen Gährung unterliegt. Nach Versuchen von RICHET[5] besitzt auch die Magenschleimhaut von Menschen, Hunden und Kaninchen die Fähigkeit, Harnstoff in Gährung zu versetzen, wodurch sich das Auftreten von kohlensaurem Ammon

1 PASTEUR, Ann. d. chim. et phys. 1862. p. 52.
2 R. v. JAKSCH, Ztschr. f. physiol. Chemie. V. S. 395; Med. Centralbl. XVIII. S. 180.
3 MUSCULUS, Arch. f. d. ges. Physiologie. XII. S. 214.
4 MIQUEL, Bull. d. l. soc. chim. de Paris. XXIX. p. 387.
5 RICHET, Comptes rendus. XCII. p. 730.

im Magen bei Urämie erklären würde; ferner kömmt nach MIQUEL[1] im Kloakenwasser ein Bacillus vor, welcher dieselbe Umwandlung des Harnstoffs bewirkt. Bei Abwesenheit der erwähnten Organismen tritt nach CAZENEUVE und LIVON[2] auch bei längerer Stauung des Harns in der Blase niemals ammoniakalische Gährung ein. Eine saure Harngährung existirt nach neueren Untersuchungen von F. RÖHMANN[3] nicht; das bisweilen beobachtete Ansteigen der sauren Reaction während der ersten Tage des Stehens von Harn an der Luft rührt von der Anwesenheit von Alkohol oder Zucker her.

B) Harnsäure $C_5H_4N_4O_3$.

Neben Harnstoff findet sich im Harn fast immer Harnsäure (1776 von SCHEELE entdeckt); im flüssigen Harn der Menschen, Säugethiere und nackten Amphibien neben viel Harnstoff nur in geringer Menge, umgekehrt im breiigen Harn der Vögel und beschuppten Amphibien in grosser Menge neben wenig Harnstoff. Die von einem gesunden erwachsenen Menschen in 24 Stunden ausgeschiedene Harnsäuremenge schwankt etwa zwischen 0,2 und 1 g.

Zur Darstellung der Harnsäure benutzt man am besten Schlangenharn, welchen man in heisser verdünnter Kali- oder Natronlauge löst; aus der filtrirten Flüssigkeit schlägt Kohlensäure saures harnsaures Alkali nieder, welches abfiltrirt, mit Wasser gewaschen und dann in kochende verdünnte Salzsäure eingetragen wird, wobei sich die Harnsäure als schweres Krystallpulver abscheidet. Im reinen Zustande bildet sie ein farbloses krystallinisches Pulver, welches unter dem Mikroskope aus flachen prismatischen Plättchen bestehend erscheint; aus menschlichem Harn durch Zusatz von Salzsäure und Stehenlassen langsam ausgeschieden bildet sie meist gelbe bis braune wetzstein- und tonnenförmige grössere Kryställchen. Setzt man zu einer wässrigen Lösung eines harnsauren Alkalis in der Kälte verdünnte Salzsäure, so fällt die Harnsäure zunächst amorph aus, verwandelt sich aber bald in Krystalle. In Wasser ist sie sehr schwer löslich, in 14—15,000 Th. bei 20° und 1800—1900 bei Siedhitze; in Alkohol und Aether ist sie unlöslich. In Harn ist sie löslicher als in Wasser; in Glycerin löst sie sich ziemlich reichlich, ebenso beim Erhitzen in phosphorsaurem Natron und essigsaurem Natron unter Bildung von harnsaurem Salz. Auf diesem Verhalten beruht die saure Reaction des Harns:

1 MIQUEL, Bull. d. l. soc. chim. d. Paris. XXXI. p. 391, XXXII. p. 126.
2 CAZENEUVE u. LIVON, Rev. mens. de méd. et de chir. II. p. 166.
3 RÖHMANN, Ztschr. f. physiol. Chemie. V. S. 94.



$$Na_2HPO_4 + C_5H_4N_4O_3 = NaH_2PO_4 + C_5H_3NaNO_3,$$

denn das zweifach saure phosphorsaure Natron röthet stark Lakmus. In conc. Schwefelsäure löst sich Harnsäure ebenfalls und wird durch Wasser unverändert wieder daraus abgeschieden. Beim Erhitzen zersetzt sich die Harnsäure ohne zu schmelzen und unter Bildung von Ammoniak, Blausäure, Harnstoff und Cyansäure, bez. Cyanursäure. Mit alkalischer Kupferlösung geben harnsaure Alkalien zunächst einen weissen Niederschlag von harnsaurem Kupferoxydul, welcher beim Kochen mit überschüssiger Kupferlösung zu rothem Oxydul wird [1]. Bringt man einen Tropfen einer Lösung von Harnsäure in kohlensaurem Natron auf mit Silberlösung befeuchtetes Filtrirpapier, so entsteht sofort ein dunkelbrauner Fleck von metallischem Silber, bei sehr grosser Verdünnung (0,000002 g) noch ein gelber (Schiff [2]). Mit Salpetersäure erwärmt giebt Harnsäure Alloxan und Harnstoff, ebenso bei der Einwirkung von chlorsaurem Kali und Salzsäure; mit Bleisuperoxyd beim Kochen Allantoïn und Kohlensäure. Mit conc. Jod- oder Chlorwasserstoffsäure auf 180° erhitzt zerfällt sie unter Wasseraufnahme in Glycocoll, Kohlensäure und Ammoniak (Strecker [3])



$$C_5H_4N_4O_3 + 5\,H_2O = CH_2(H_2N) \cdot CO \cdot OH + 3\,CO_2 + 3\,NH_3.$$

Diese Zersetzung kann man sich auch so verlaufend vorstellen, dass zunächst unter Aufnahme von 2 H_2O Glycocoll und Cyansäure entstehen, welch letztere dann mit noch 3 Mol. H_2O in Kohlensäure und Ammoniak zerfällt. Als Umkehrung dieser Zersetzung wäre dann die kürzlich von Horbaczewski [4] ausgeführte Synthese der Harnsäure durch Schmelzen von Glycocoll mit Harnstoff bei 220° zu betrachten, bei welcher 1 Mol. Glycocoll sich mit 3 Mol. Cyansäure (die aus dem Harnstoff unter Ammoniakabspaltung entsteht) unter Abgabe von 2 Mol. Wasser verbinden:



$$C_2H_5NO_2 + 3\,CNOH = C_5H_4N_4O_3 + 2\,H_2O.$$

Doch ist dieser Process noch nicht durchsichtig genug, als dass man daraus Schlüsse auf die Constitution der Harnsäure ziehen könnte, und ein Gleiches gilt von den übrigen bis jetzt bekannten Zersetzungen der Harnsäure. In wie weit letztere bisher zur Aufstellung sog. Strukturformeln für die Harnsäure benutzt worden sind, soll weiter unten angeführt werden.

Die Harnsäure ist eine nur schwache Säure, die aber doch mit vielen Basen Salze bildet; sie ist zweibasisch. Harnsaure Alkalien

---

1 s. bes. Worm-Müller, Arch. f. d. ges. Physiol. XXVII. S. 22 u. 86.
2 Schiff, Ann. d. Chemie u. Pharm. CIX. S. 67.
3 Strecker, Ztschr. f. Chemie. 1868. S. 215.
4 Horbaczewski, Monatsh. f. Chemie. III. S. 796.

finden sich im Harn gelöst und scheiden sich oft, namentlich im Winter, beim Erkalten concentrirterer Urine als feinflockige Niederschläge ab, die sich beim Erwärmen der Flüssigkeit auf Körpertemperatur wieder lösen; sie bilden ferner einen Hauptbestandtheil vieler Harnsteine und Sedimente. Harnsaures Kali: $C_5H_2K_2N_4O_3$ bildet kleine Nadeln, löst sich in 36 Th. Wasser von 16°, wobei sich etwas saures Salz bildet; durch Kohlensäure wird aus seiner Lösung das Salz $C_5H_3KN_4O_3$ als amorphe oder körnige Masse gefällt, welche 700 bis 800 Th. kaltes oder 70—80 Th. kochendes Wasser zur Lösung braucht. Dieses Salz findet sich häufig amorph als Harnsediment. Die entsprechenden Natronsalze sind noch schwerer in Wasser löslich; $C_5H_2Na_2O_3 + H_2O$ bildet Warzen und löst sich in 62 Th. Wasser, wobei es zum Theil in saures Salz übergeht. $C_5H_3NaO_3 + {}^1/_2\, H_2O$ bildet ein Krystallpulver, löst sich in 11—1200 Th. Wasser von 15° oder 123—125 Th. kochendem Wasser, findet sich amorph in Harnsedimenten und Gichtknoten. Mit Lithion giebt Harnsäure nur das Salz $C_5H_3LiN_4O_3$, welches sich in 39 Th. kochendem oder 367 Th. Wasser von 20° löst. Mit Ammon bildet Harnsäure drei Salze; das wichtigste ist $C_5H_3(NH_4)N_4O_3$, welches den Hauptbestandtheil des Vögel- und Schlangenharns ausmacht, und in manchen menschlichen Harnsteinen vorkommt; es löst sich in 1608 Th. Wasser von 15°. Die Salze der Harnsäure mit den alkalischen Erden und schweren Metalloxyden sind in Wasser sehr schwer oder gar nicht löslich. Bemerkenswerth ist der Umstand, dass das harnsaure Silberoxyd viele einigermassen beständige Doppelsalze giebt; eine Lösung von Harnsäure in Ammoniak bleibt auf Zusatz von ammoniakalischer Silberlösung klar, wird aber durch salpetersaures Kali oder Natron, und namentlich durch sog. Magnesiamixtur unter Bildung fast ganz unlöslicher Doppelsalze gefällt. (Salkowski[1] Maly[2]). Wird harnsaures Bleioxyd mit Jodmethyl oder -aethyl erhitzt, so bilden sich verschiedene Aether der Harnsäure, welche ihrerseits wieder saure Eigenschaften besitzen und Salze bilden (Hill[3]).

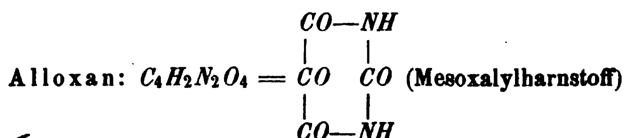
Die Abkömmlinge der Harnsäure sind sehr zahlreich und besonders darum wichtig, weil einige derselben auch im Harn und anderen thierischen Producten angetroffen werden. Beachtung verdient hinsichtlich ihrer Zusammensetzung der Umstand, dass ausser der Uroxansäure kein einziges direct erhaltenes Derivat bekannt ist, welches wie die Harnsäure 5 At. C im Molekül enthält, denn Iso-

---

1 Salkowski, Arch. f. d. ges. Physiologie. V. S. 210.
2 Maly, Ebenda. VI. S. 201.
3 Hill, Ber. d. deutsch. chem. Ges. IX. S. 370.

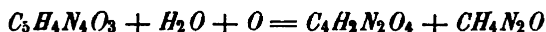
harnsäure und Pseudoharnsäure sind bisher nur aus Alloxantin, bez. Uramil auf synthetischem Wege erhalten worden. Alle hierhergehörige Verbindungen entstehen aus der Harnsäure durch Oxydation und gleichzeitige Aufnahme der Elemente des Wassers, bisweilen fallen die zunächst gebildeten Producte gleich einer weitergehenden Zersetzung anheim. Die verschiedenen Oxydationsmittel wirken auf Harnsäure nicht gleich, sondern in zwei verschiedenen Richtungen ein: entweder entsteht zunächst Alloxan und Harnstoff, oder Allantoïn und Kohlensäure, niemals aber sind beide Spaltungen neben einander beobachtet worden.

1) Reihe des Alloxans.



Alloxan: $C_4H_2N_2O_4 =$ CO—NH / CO CO / CO—NH (Mesoxalylharnstoff)

entsteht aus der Harnsäure durch Einwirkung verdünnter Salpetersäure, von chlorsaurem Kali und Salzsäure, Chlor, Brom, Braunstein und Schwefelsäure; seine Bildung erfolgt nach der Gleichung:



$$C_5H_4N_4O_3 + H_2O + O = C_4H_2N_2O_4 + CH_4N_2O$$

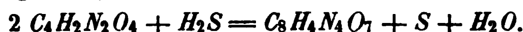
also unter gleichzeitiger Abspaltung von Harnstoff. Im Harn ist dasselbe noch nicht beobachtet worden, wohl aber einmal von LIEBIG[1] in Schleim von Darmkatarrh gefunden.

Zur Darstellung von Alloxan trägt man Harnsäure entweder in kleinen Antheilen und unter Abkühlung in Salpetersäure von wenigstens 1.4 spec. Gew. ein, wobei sie sich unter starkem Aufbrausen löst, bis etwa 1 Th. derselben auf 2 Th. Säure verbraucht ist, und lässt erkalten, oder man übergiesst Harnsäure mit dem doppelten Gewicht starker Salzsäure, und trägt unter stetigem Umrühren und, wenn nöthig unter Abkühlung, allmählich etwa $^1/_5$ des Gewichts der Harnsäure feingepulvertes chlorsaures Kali ein, welches sich ohne Chlor- oder Kohlensäureentwicklung auflösen muss. Bei Anwendung von Salpetersäure erstarrt die Flüssigkeit zu einem Brei von Alloxankrystallen, welche man auf einem Ziegelsteine von der Mutterlauge befreit und aus wenig lauem Wasser umkrystallisirt; das nach der zweiten Methode erhaltene Product verdünnt man mit dem doppelten Volum Wasser, filtrirt von ungelöster Harnsäure ab und leitet Schwefelwasserstoffgas ein, wodurch ein Gemenge von Alloxantin und Schwefel niederfällt. Diesem wird durch kochendes Wasser das Alloxantin ent-

1 LIEBIG, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXXI. S. 80.

zogen, welches beim Erkalten krystallisirt und durch vorsichtige Oxydation mit Salpetersäure in Alloxan verwandelt wird. Synthetisch ist Alloxan von GRIMAUX [1] aus synthetisch dargestellter Barbitursäure (s. d.) erhalten worden.

Das Alloxan krystallisirt entweder mit 1 Mol. H_2O in grossen wasserhellen luftbeständigen schiefen rhombischen Säulen, oder mit 4 Mol. H_2O in grossen wasserhellen, schwerspathähnlichen an der Luft stark verwitternden Krystallen. Beim Erhitzen auf 100° oder im Vacuum gehen 3·Mol. H_2O weg, das vierte entweicht erst bei 150—160°, wobei sich die Masse roth färbt. In Wasser und Weingeist ist das Alloxan leicht löslich; die wässrige Lösung färbt die Haut nach einiger Zeit roth und ertheilt ihr einen eigenthümlichen unangenehmen Geruch. Durch Schwefelwasserstoff wird es in Alloxantin übergeführt, wobei sich Schwefel ausscheidet:



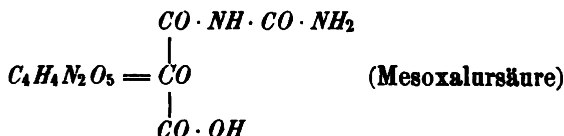
$$2\,C_4H_2N_2O_4 + H_2S = C_8H_4N_4O_7 + S + H_2O.$$

Auch Zinnchlorür fällt sogleich Alloxantin; kocht man aber mit Zinn, Zinnchlorür oder Zink und Salzsäure, so entsteht Dialursäure:



$$C_4H_2N_2O_4 + H_2 = C_4H_4N_2O_4.$$

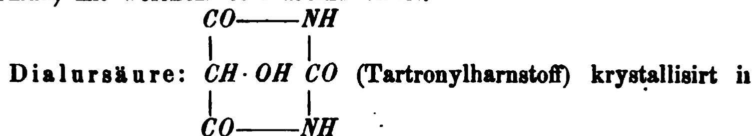
Mit verdünnter Schwefelsäure gekocht liefert es Kohlensäure und Parabansäure; letztere beiden entstehen neben Alloxantin auch schon bei längerem Kochen einer wässrigen Alloxanlösung. Mit Eisenoxydulsalzen giebt Alloxan eine tief indigoblaue Färbung. Mit Kalk- oder Barytwasser geht Alloxan in Alloxansäure:



$$C_4H_4N_2O_5 = \begin{array}{l} CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2 \\ | \\ CO \\ | \\ CO \cdot OH \end{array} \qquad \text{(Mesoxalursäure)}$$

über, welche schön krystallisirende Salze bildet. Alloxan verbindet sich auch mit sauren schwefligsauren Alkalien. Methylalloxan entsteht aus Methylharnsäure, und Dimethylalloxan aus Caffein in ähnlicher Weise wie Alloxan aus Harnsäure.

Alloxantin krystallisirt in kleinen schiefen rhombischen Säulen, ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich und giebt mit Barytwasser einen violetten Niederschlag. Es röthet sich an der Luft durch Anziehung von Ammoniak, mit welchem es Murexid bildet.

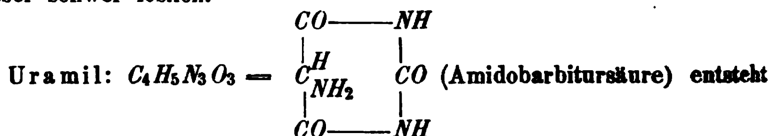


Dialursäure: $\begin{array}{ll} CO & \!\!\!\!-\!\!\!-\!\!\!- NH \\ | & | \\ CH \cdot OH & CO \\ | & | \\ CO & \!\!\!\!-\!\!\!-\!\!\!- NH \end{array}$ (Tartronylharnstoff) krystallisirt in

---

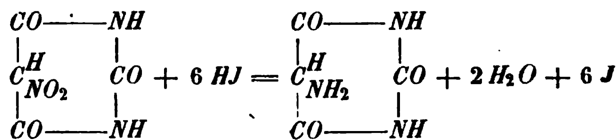
[1] GRIMAUX, Comptes rendus. LXXXVII. p. 752. u. LXXXVIII. p. 85.

kleinen Prismen, ist in kaltem Wasser schwer löslich und oxydirt sich im feuchten Zustande an der Luft schnell zu Alloxantin. Mit Alloxan giebt sie sofort Alloxantin. Ihre Alkalisalze sind selbst in kochendem Wasser schwer löslich.



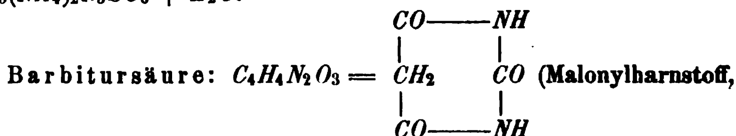
Uramil: $C_4H_5N_3O_3$ = (Amidobarbitursäure) entsteht

beim Kochen von Alloxantin mit Salmiak: $C_8H_4N_4O_7 + NH_4Cl = C_4H_5N_3O_3 + C_4H_2N_2O_4 + HCl$ unter Abspaltung von Alloxan, sowie durch Reduction von Nitro- oder Nitrosobarbitursäure mit Jodwasserstoff:



Es ist in kaltem Wasser nicht, in heissem etwas löslich und krystallisirt daraus in seideglänzenden Nadeln. Mit Ammoniak und Quecksilberoxyd erhitzt geht es in Murexid (purpursaures Ammon): $C_8H_4(NH_4)N_5O_6$ über, welches granatrothe Prismen mit cantharidengrünem Flächenschiller bildet. Dasselbe entsteht auch durch Einwirkung von Ammoniak auf ein Gemenge von Alloxan und Alloxantin (Reaction auf Harnsäure).

Thionursäure, bez. deren Ammonsalz entsteht aus Alloxan durch Kochen mit schwefligsaurem Ammon; krystallisirt in schönen Blättchen: $C_4H_3(NH_4)_2N_3SO_6 + H_2O$.



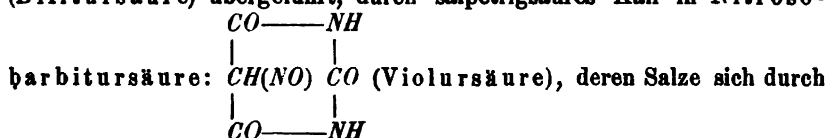
Barbitursäure: $C_4H_4N_2O_3$ = (Malonylharnstoff,

Baeyer[1]) entsteht aus Alloxantin durch Behandlung mit conc. Schwefelsäure, oder synthetisch beim Erhitzen gleicher Theile Malonsäure, Harnstoff und Phosphoroxychlorid auf 100° (Grimaux[2]). Sie krystallisirt mit 2 Mol. Wasser in rhombischen Prismen, ist in kaltem Wasser wenig, in heissem leicht löslich. Durch kochende Kalilauge wird sie in Malonsäure und Harnstoff gespalten: $C_4H_4N_2O_3 + 2H_2O = CH_2(CO \cdot OH)_2 + CH_4N_2O$. Durch rauchende Salpetersäure wird sie in Nitrobarbitursäure:

$$\begin{matrix} CO & — & NH \\ | & & | \\ CHNO_2 & & CO \\ | & & | \\ CO & — & NH \end{matrix}$$

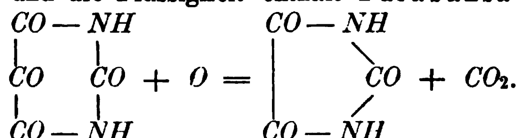
1 Baeyer, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXXX. S. 136.
2 Grimaux, Bull. d. l. soc. chim. d. Paris. XXXI. p. 146.

(Dilitursäure) übergeführt, durch salpetrigsaures Kali in Nitroso-

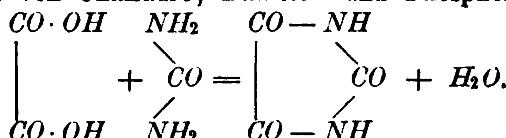


barbitursäure: $CH(NO)$ CO (Violursäure), deren Salze sich durch schön blaue oder rothe Färbung auszeichnen. Beide, Nitro- und Nitrosobarbitursäure, vereinigen sich zu einer alloxantinähnlichen Verbindung, dem Violantin: $C_8H_6N_6O_9$, welches ein körniges, gelblich weisses Pulver bildet. Eine andere alloxantinähnliche Verbindung ist wahrscheinlich die Hydurilsäure: $C_8H_6N_4O_6$, welche mit 1 oder 2 Mol. H_2O krystallisirt, und aus Alloxan oder Alloxantin durch Kochen mit sehr verdünnter Schwefelsäure entsteht; ihr saures Ammonsalz bildet sich beim Erhitzen von Dialursäure in Glycerin auf 150°. Durch Brom wird sie in Alloxan und Dibrombarbitursäure zersetzt; sie ist ferner ausgezeichnet durch ihr schön rothes Kupfersalz und die dunkelgrüne Färbung, welche sie mit Eisenchlorid giebt.

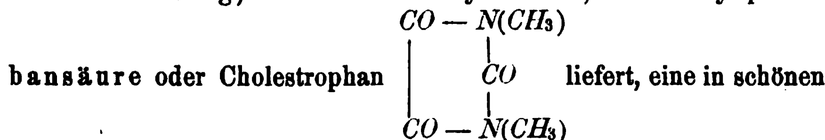
Wird Alloxan mit verdünnter Salpetersäure gekocht, so entweicht Kohlensäure und die Flüssigkeit enthält Parabansäure (Oxalylharnstoff):



Daher entsteht diese Säure auch beim Kochen von Harnsäure mit verdünnter Salpetersäure; synthetisch wurde sie von PONOMAREW[1] durch Erhitzen von Oxalsäure, Harnstoff und Phosphoroxychlorid dargestellt:



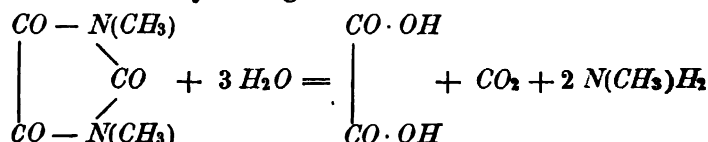
Zur Darstellung trägt man in 3 Th. heisse (70°) Salpetersäure von 1.3 spec. Gew. rasch in kleinen Antheilen 1 Th. Harnsäure ein, und dampft dann anfangs über freiem Feuer, zuletzt auf dem Wasserbade ein. Die Parabansäure krystallisirt in breiten Nadeln; sie löst sich in 21.2 Th. Wasser von 8°. Sie bildet Salze, welche aber sehr unbeständig sind und leicht unter Wasseraufnahme in oxalursaure Salze übergehen. Das Silbersalz: $C_3Ag_2N_2O_3 + H_2O$ ist ein krystallinischer Niederschlag, der mit Jodmethyl erhitzt, Dimethylparabansäure oder Cholestrophan



liefert, eine in schönen

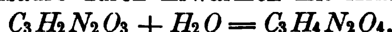
1 PONOMAREW, Bull. d. l. soc. chim. d. Paris. XVIII. p. 97.

grossen Blättchen krystallisirende Substanz, welche beim Kochen mit Kalilauge oder Erhitzen mit Salzsäure auf 200° Kohlensäure, Oxalsäure und Methylamin giebt:



und auch durch Oxydation von Caffeïn mit chromsaurem Kali und Schwefelsäure erhalten wird. Aus Monomethylharnsäure wird durch Kochen mit Salpetersäure Monomethylparabansäure erhalten, ebenso aus Theobromin und Chromsäuremischung.

Oxalursäure: $C_3H_4N_2O_4 = HO \cdot CO \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ entsteht aus Parabansäure durch Erwärmen mit Alkalien:

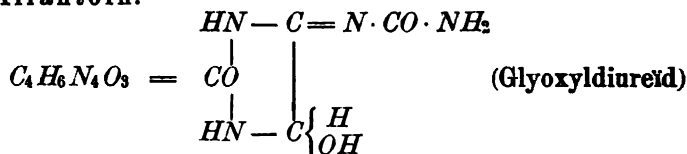


$$C_3H_2N_2O_3 + H_2O = C_3H_4N_2O_4.$$

Die freie Säure ist ein krystallinisches Pulver, ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich und zerfällt bei längerem Kochen mit Wasser in Oxalsäure und Harnstoff. Das Ammonsalz, welches in geringer Menge im menschlichen Harn vorkommt (Schunck[1]), krystallisirt in feinen Nadeln, welche in kaltem Wasser schwer, in heissem leicht löslich sind.

2) Reihe des Allantoïns.

Allantoïn:

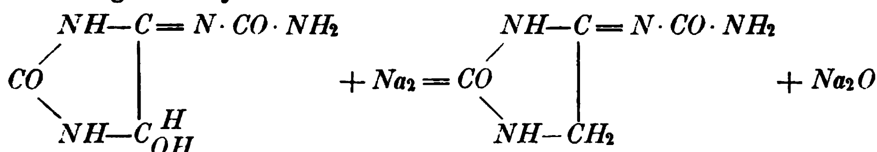


entsteht bei Oxydation der Harnsäure durch Kochen mit Bleisuperoxyd, mit Braunstein, mit Ferridcyankalium in alkalischer Lösung, mit übermangansaurem Kali, sowie durch Behandlung mit Ozon: $C_5H_4N_4O_3 + H_2O + O = C_4H_6N_4O_3 + CO_2$. Es findet sich in der Allantoïsflüssigkeit der Kühe, im Saugkälberharn (Wöhler[2]); bisweilen kommt es auch im normalen Hundeharn (E. Salkowski[3]) vor, in dem es sonst nur nach Eingabe von Harnsäure (Salkowski[4]) oder bei gestörter Respiration angetroffen wird (Frerichs, Staedeler[5]).

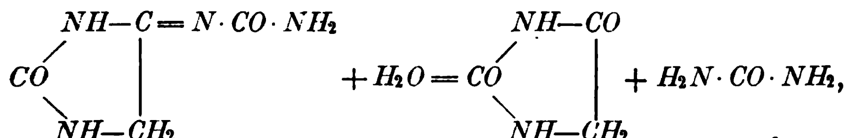
Zur Darstellung des Allantoïns rührt man 161 Th. Harnsäure

1 Kopp, Jahresber. 1866. S. 749.
2 Wöhler, Ann. d. Chemie u. Pharm. LXX. S. 229.
3 E. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XI. S. 500.
4 Derselbe, Ebenda. IX. S. 719.
5 Staedeler, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1854. S. 393.

mit Wasser an und trägt allmählich und unter Vermeidung von Erhitzung 100 Th. übermangansaures Kali ein; die farblos gewordene Flüssigkeit filtrirt man und säuert das Filtrat mit Essigsäure an. Das Allantoïn krystallisirt in schönen monoklinischen Säulen, welche sich in 160 Th. Wasser von 20°, leichter in Alkohol lösen. Durch Behandlung mit Natriumamalgam wird ihm 1 At. O entzogen unter Bildung von Glykoluril:



welches in Wasser schwerer löslich ist als Allantoïn und in kleinen Octaedern oder spiessigen Nadeln krystallisirt. Durch Kochen mit verdünnter Salzsäure wird es in Harnstoff und Hydantoïn gespalten:



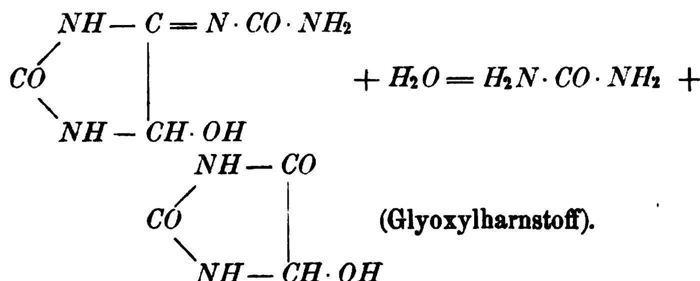
und beim Kochen mit Barytwasser ganz ähnlich in Harnstoff und Hydantoïnsäure.

Hydantoïn und Harnstoff entstehen auch direct aus Allantoïn durch Einwirkung von Jodwasserstoff:

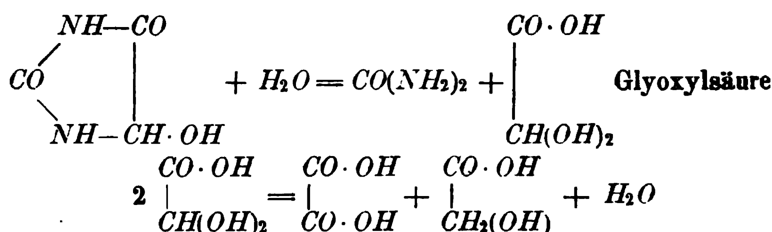


$$C_4H_6N_4O_3 + 2\,HJ = CO(NH_2)_2 + C_3N_2H_4O_2 + J_2.$$

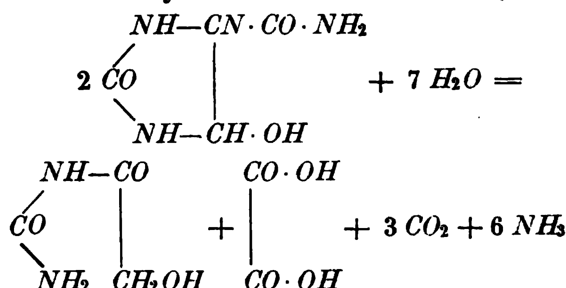
Mit Salzsäure, Salpetersäure und anderen Säuren erhitzt, zerfällt Allantoïn in Harnstoff und Allantursäure:



Kochen mit Alkalien bewirkt zunächst dieselbe Spaltung, aber der Harnstoff zerfällt gleich weiter in Kohlensäure und Ammoniak und die Allantursäure in Harnstoff und Glyoxylsäure, bez. deren Zersetzungsproducte Kohlensäure + Ammoniak und Oxalsäure und Glykolsäure:



Aehnlich verläuft die Zersetzung des Allantoïns mit Barytwasser, nur tritt anstatt der Glykolsäure deren Ureïd auf (BAEYER[1]):



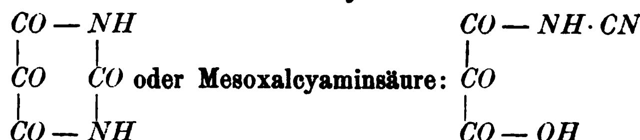
Das Allantoïn verbindet sich mit Basen; durch Quecksilberchlorid wird es nicht gefällt, wohl aber durch salpetersaures Quecksilberoxyd, sodass bei Gegenwart von Allantoïn im Harn die LIEBIG'sche Methode der Harnstofftitrirung nicht angewandt werden kann. Mit salpetersaurem Silberoxyd und Ammoniak giebt Allantoïn einen weissen, amorphen, aus Kugeln bestehenden Niederschlag von Allantoïnsilber $C_4H_5AgN_4O_3$.

Aus den vorstehend beschriebenen Verwandlungen und Zersetzungen der Harnsäure ergiebt sich zunächst als allgemeines Resultat, dass dieselbe durch Oxydation und Aufnahme der Elemente des Wassers schliesslich ganz in Kohlensäure, Ammoniak und Oxalsäure zerlegt werden kann, gleichgültig, ob man den über Alloxan oder über Allantoïn führenden Weg einschlägt. Sodann erhellt aus dem Verhalten der intermediären Producte, dass Kohlensäure und Ammoniak erst durch Zersetzung von Harnstoff entstehen, welch letzterer zunächst bei manchen Spaltungen auftritt. Diesen Verhältnissen suchen zwei Hypothesen Rechnung zu tragen, eine, welche alle Abkömmlinge der Harnsäure als Ureïde, d. h. Derivate des Harnstoffs, und eine andere, welche diese Körper als Cyamide, d. h. Derivate des Cyanamids: $CN.NH_2$ auffasst. Die oben mitgetheilten Constitutionsformeln bringen die erste Hypothese zum Ausdruck,

1 BAEYER, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXXX. S. 163.

welche grössere Wahrscheinlichkeit hat, als die zweite. Folgende Formeln mögen dazu dienen, einen Vergleich zwischen beiden Hypothesen zu ermöglichen:

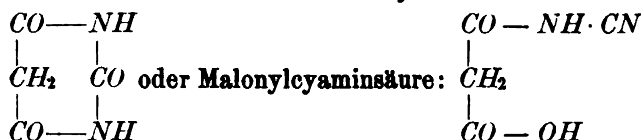
Alloxan: $C_4H_2N_2O_4$ ist Mesoxalylharnstoff:



Dialursäure: $C_4H_4N_2O_4$ ist Tartronylharnstoff:

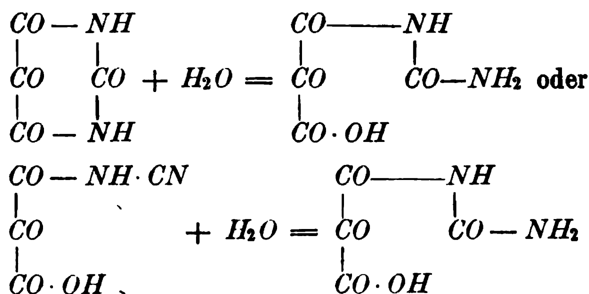


Barbitursäure: $C_4H_4N_2O_3$ ist Malonylharnstoff:

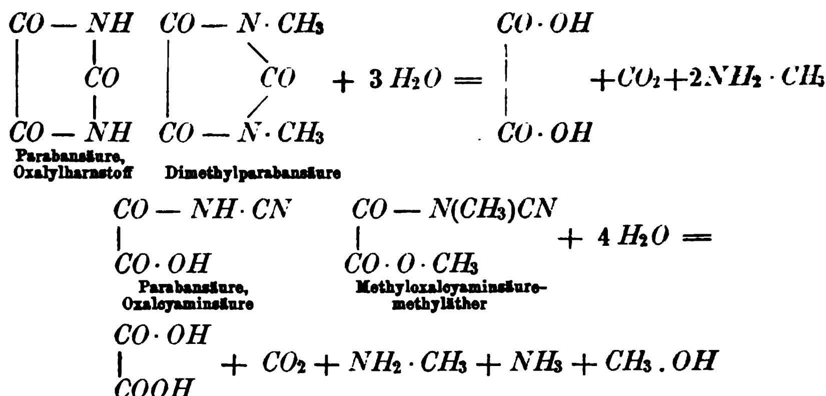


u. s. w.

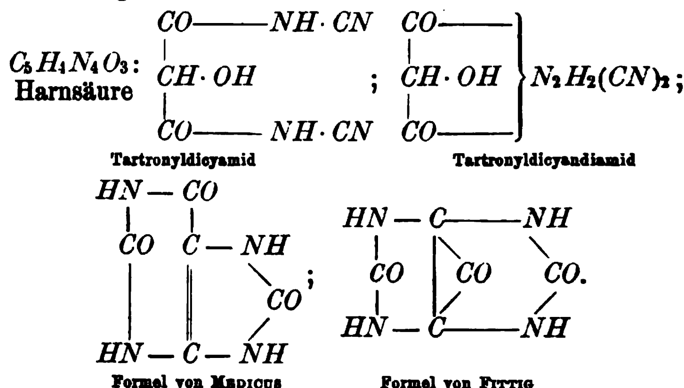
Die meisten Umwandlungen dieser Verbindungen werden durch beide Hypothesen in gleich befriedigender Weise interpretirt, so z. B. die Bildung der Alloxansäure aus Alloxan, welche sich als Mesoxalyluraminsäure darstellt:



Dagegen kann die Parabansäure keine Cyaminsäure sein, da die Dimethylparabansäure bei der Zersetzung durch Alkalien in Oxalsäure, Kohlensäure und Monomethylamin zerfällt, während eine Cyaminsäure von derselben Zusammensetzung Oxalsäure, Kohlensäure, Methylamin, Ammoniak und Methylalkohol geben müsste:

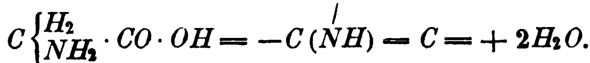


Ferner steht der Annahme, dass die Abkömmlinge der Harnsäure substitutirte Cyanamide seien, die Thatsache entgegen, dass alle bis jetzt bekannt gewordenen Säurecyamide und Cyaminsäuren sich mit Wasser leicht unter Abspaltung von Cyanamid zersetzen, welches letztere aus den oben beschriebenen Verbindungen noch nicht erhalten worden ist. Demnach ist die Hypothese, die Abkömmlinge der Harnsäure seien Ureïde, nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse die den Thatsachen am besten entsprechende. Ob auch die Harnsäure selbst ein Ureïd ist, lässt sich mit völliger Sicherheit noch nicht entscheiden, doch fehlt es nicht an Constitutions- oder Strukturformeln, welche für dieselbe vorgeschlagen worden sind. Die vier wichtigsten sind:



Die bekannten Spaltungen der Harnsäure werden am einfachsten durch die Formel von MEDICUS erklärt, namentlich die Bildung von Glycocoll aus Harnsäure und die neuerlich bewirkte Synthese derselben aus Glycocoll und nascirender Cyansäure. Diese Formel ent-

hält in der That die Elemente von 3 Mol. Cyansäure $CNOH$, verbunden mit der Atomgruppe $C = C - NH$, welche aus dem Glycocoll durch Austritt von 2 Mol. Wasser entstehen muss:



$$C\begin{cases}H_2\\NH_2\end{cases}\cdot CO\cdot OH = -C(NH) = C = +\ 2H_2O.$$

Wie die Bildung der Harnsäure innerhalb des Organismus erfolgt, ist vorläufig noch ganz unbekannt; nur soviel können wir mit Bestimmtheit behaupten, dass auch sie, gerade wie der Harnstoff, nicht ein directes Spaltungsproduct der Eiweisskörper, sondern das Product einer Synthese ist, denn, wie v. Knieriem[1] fand, gehen im Organismus der Hühner Glycocoll, Leucin, Asparagin und Asparaginsäure in Harnsäure über, und ebenso kohlensaures Ammon nach W. v. Schröder[2]. Die Bildungsstätte der Harnsäure ist, wie aus den Versuchen von Zaleski, W. v. Schröder[3], Colasanti[4] hervorgeht, nicht in den Nieren zu suchen, sondern in den Geweben überhaupt. Schliesslich mag noch angedeutet werden, dass die Harnsäure vielleicht nicht als solche unmittelbar im Harn etc. enthalten ist, wofür namentlich der Umstand zu sprechen scheint, dass sie aus diesem viel langsamer auf Säurezusatz sich ausscheidet, als aus ihren Lösungen in Alkalien. Vielleicht hat die ursprünglich im Harn vorhandene Substanz die Zusammensetzung und das Molekulargewicht, welche wir der Harnsäure jetzt zuschreiben, aber indem sie sich ausscheidet, findet Polymerisation statt und die uns bekannte Harnsäure wäre dann ein Polymeres der im Harn vorhandenen. Jedenfalls stimmt die Harnsäure in ihrem ganzen Habitus und ihren Löslichkeitsverhältnissen mehr mit gewissen Polymeren der Cyanverbindungen (Cyanursäure, Melamin etc.), als mit den entsprechenden einfachen Verbindungen überein.

C) Xanthin, Hypoxanthin und Guanin.

In nahen Beziehungen zur Harnsäure stehen drei andere Körper, das Xanthin, Hypoxanthin und Guanin, von denen wenigstens der erste ein constanter Bestandtheil des normalen menschlichen Harns zu sein scheint. Wie nachstehende Formeln zeigen, ist die Zusammensetzung dieser Körper derjenigen der Harnsäure sehr ähnlich:

Harnsäure	: $C_5H_4N_4O_3$
Xanthin	: $C_5H_4N_4O_2$
Hypoxanthin	: $C_5H_4N_4O$
Guanin	: $C_5H_5N_5O$;

ihnen schliessen sich unmittelbar an:

1 v. Knieriem, Ztschr. f. Biologie. XIII. S. 36.
2 W. v. Schröder, Ztschr. f. physiol. Chemie. II. S. 228.
3 Derselbe, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880. Suppl. S. 113.
4 Colasanti, Moleschott's Unters. z. Naturl. XIII. S. 75.

Carnin : $C_7H_8N_4O_3$ (Derivat des Hypoxanthins)
Theobromin : $C_7H_8N_4O_2$ = Dimethylxanthin $C_5H_2(CH_3)_2N_4O_2$
Caffeïn : $C_8H_{10}N_4O_2$ = Trimethylxanthin $C_5H(CH_3)_3N_4O_2$.

Das Xanthin findet sich im normalen menschlichen Harn in sehr geringer Menge; aus 300 l wurde 1 g gewonnen (NEUBAUER[1]), nach dem Gebrauche von Schwefelbädern soll es etwas vermehrt sein (DÜRR und STROMEYER[2]). Sehr selten bildet es Sedimente im Harn, oder Harnsteine, welche letztern beim Reiben Wachsglanz annehmen. Mit Hypoxanthin zusammen wurde es von SCHERER in vielen Drüsen (Milz, Pankreas, Thymus, Leber), sowie im Hirn und im Muskelfleische in geringer Menge gefunden.

Die Darstellung des Xanthins aus Harn ist sehr umständlich[3]; zweckmässiger geht man dabei vom Guanin aus, welches nach STRECKER bei der Behandlung mit rother rauchender Salpetersäure theilweise in Xanthin übergeführt wird. Nach E. FISCHER[4] erfolgt diese Umwandlung nahezu quantitativ, wenn man 10 g Guanin in 20 g conc. Schwefelsäure und 150 g Wasser kochend löst und nach Abkühlung auf 70—80 ° allmählich eine wässrige Lösung von 8 g käuflichem salpetrigsaurem Natron unter starkem Umschütteln zusetzt. Sobald der Geruch nach salpetriger Säure beim Umschütteln nicht mehr verschwindet, lässt man erkalten, und filtrirt nach 1—2 Stunden das Xanthin, welches sich schon während der Operation grösstentheils als krystallinischer Niederschlag absetzt, ab.

Das reine Xanthin bildet ein weisses, kreideähnliches Pulver oder harte weisse Stücke, welche beim Reiben Wachsglanz annehmen; in kaltem Wasser ist es sehr schwer löslich (1 : 14,000), in kochendem etwas mehr (1 : 1156), in Alkohol ist es unlöslich. In Kalioder Natronlauge ist es sehr leicht löslich, auch in Ammoniak, sodass es aus der kalischen Lösung durch Salmiak nicht ausgeschieden wird (Harnsäure wird gefällt); auch in conc. Schwefelsäure löst es sich und wird durch Wasserzusatz nicht wieder gefällt. Wird es in mässig starker Salpetersäure gelöst und die Lösung bei gelinder Wärme verdampft, so hinterbleibt ein farbloser Rückstand, der bei vorsichtigem Erhitzen schön citronengelb wird und sich dann in Kalilauge mit rother Farbe löst. Mischt man in einem Uhrglase etwas Natronlauge mit Chlorkalklösung und bringt ein Körnchen Xanthin hinein, so bildet sich ein dunkelgrüner, bald braun werdender Ring um dasselbe. Mit Salzsäure und chlorsaurem Kali auf 50 °—60 ° erwärmt

---

1 NEUBAUER, Ztschr. f. analyt. Chemie VII. S. 225.
2 DÜRR u. STROMEYER, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXXXIV. S. 45.
3 NEUBAUER u. VOGEL, Harnanalyse. 7. Aufl. S. 26, 8. Aufl. (HUPPERT) S. 28.
4 E. FISCHER, Ann. d. Chemie u. Pharm. CCXV. S. 309.

giebt Xanthin Harnstoff und Alloxan (E. FISCHER[1]). Die wässrige Lösung des Xanthins wird selbst bei grosser Verdünnung (1 : 30,000) durch Quecksilberchlorid gefällt. Die ammoniakalische Lösung giebt mit salpetersaurem Silberoxyd einen gelatinösen, in Ammoniak unlöslichen Niederschlag von Xanthinsilber, der sich beim Kochen in verdünnter Salpetersäure auflöst und bei längerem Stehen dann als salpetersaures Xanthinsilberoxyd undeutlich krystallinisch ausfällt. Eine schwach alkalische Xanthinlösung giebt beim Kochen mit essigsaurem Kupferoxyd einen hellgrünen Niederschlag. Das Xanthin verbindet sich auch mit starken Säuren zu Salzen, die aber schon durch Wasser zersetzt werden.

Das Hypoxanthin (Sarkin) ist mit Sicherheit noch nicht im normalen Harn nachgewiesen worden; E. SALKOWSKI[2] fand aber im leukämischen Harn, und dann auch im normalen einen dem Hypoxanthin äusserst ähnlichen Körper, der später auch von H. SALOMON[3] beobachtet wurde. Interessant ist die Beobachtung von KOSSEL[4], dass Nucleïn beim Kochen mit Wasser ansehnliche Mengen (1—2%) Hypoxanthin liefert. Ferner entsteht dasselbe nach WEIDEL[5] aus Carnin durch Behandlung mit Brom: $C_7H_8N_4O_3 + 2\,Br = C_5H_4N_4O \cdot HBr + CO_2 + CH_3Br$. Nach STRECKER und RHEINECK[6] wird Harnsäure in alkalischer Lösung durch sehr natriumarmes Natriumamalgan zu Xanthin und Hypoxanthin umgewandelt. ROCHLEDER und HLASIWETZ[7] konnten dagegen keine solche Umwandlung bemerken.

Zur Darstellung des Hypoxanthins wird Fleischextract mit nicht überschüssigem Bleiessig gefällt, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entbleit, das Filtrat eingedampft, und mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt. Der Niederschlag wird in kochender verdünnter Salpetersäure (sp. G. 1,1) gelöst, filtrirt und erkalten gelassen; salpetersaures Hypoxanthinsilberoxyd krystallisirt in schönen Nädelchen aus. Durch Behandlung mit Ammoniak wird ihm die Salpetersäure entzogen, worauf es durch Schwefelwasserstoff zersetzt wird.

Das Hypoxanthin bildet farblose mikroskopische Kryställchen; es löst sich in 300 Th. kaltem, und 80 Th. kochendem Wasser, in 900 Th. kochendem Alkohol. In Alkalien, Ammoniak und Säuren löst es sich leicht. Es giebt mit rauchender Salpetersäure auf dem Wasserbade eingedampft einen gelben Rückstand, der sich in Kali-

1 E. FISCHER, Ann d. Chemie u. Pharm. CCXV. S. 310.
2 E. SALKOWSKI, Virchow's Arch. L. S. 196.
3 H. SALOMON, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1876. S. 764.
4 KOSSEL, Ztschr. f. physiol. Chemie. V. S. 152.
5 WEIDEL, Ann. d. Chemie u. Pharm. CLVIII. S. 362.
6 STRECKER u. RHEINECK, Ebenda. CXXXI. S. 121.
7 ROCHLEDER u. HLASIWETZ, Journ. f. pract. Chemie. XCIII. S. 96.

lauge mit braungelber Farbe löst; mit Kali bei 200° geschmolzen, giebt es viel Cyankalium (Kossel[1]). Mit essigsaurem Kupferoxyd gekocht giebt es einen graubraunen Niederschlag. Aus seinen Lösungen wird das Hypoxanthin ebenso wie Xanthin selbst bei grosser Verdünnung durch Phosphormolybdän- und Phosphorwolframsäure gefällt. Es verbindet sich mit Basen, Säuren und Salzen.

Das Guanin findet sich nicht im menschlischen Harn, wohl aber im Harn der Kreuzspinne und im Guano. In den Excrementen von Hühnern und Gänsen konnte es nicht aufgefunden werden, wohl aber in denen des grauen Fischreihers[2] (Ardea cinerea), doch ist es noch zweifelhaft, ob es darin als wirkliches Stoffwechselproduct enthalten ist, oder von Fischschuppen stammt, in denen sich Guaninkalk findet (Voit). Von Virchow wurde es als Bestandtheil krystallinischer Concretionen in der Knorpelsubstanz der Ligamente am Kniegelenk gichtkranker Schweine gefunden. Nach Schützenberger bildet sich Guanin neben Xanthin, Hypoxanthin, Carnin etc., beim Faulen von Hefe mit Wasser bei 35°.

Zur Darstellung wird Guano mit dünner Kalkmilch ausgekocht, das Filtrat mit Salzsäure genau neutralisirt, und aus dem Niederschlage von Harnsäure und Guanin letzteres durch Salzsäure ausgezogen. Aus dieser Lösung wird durch Ammoniak das Guanin ausgefällt.

Das Guanin bildet ein weisses kreideähnliches Pulver oder harte weisse Stücke; im Gegensatz zu Xanthin und Hypoxanthin ist es selbst in conc. Ammoniak nur schwer löslich und scheidet sich aus dieser Lösung beim Verdunsten des Ammoniaks in mikroskopischen Kryställchen aus (Drechsel[3]). In Säuren und Alkalien löst es sich leicht; erstere Lösungen geben mit doppelt chromsaurem Kali, Ferridcyankalium und Pikrinsäure unlösliche krystallinische Niederschläge (Capranica[4], Unterschied von Xanthin und Hypoxanthin). Beim Abdampfen mit Salpetersäure verhält es sich wie Xanthin. Durch salpetrige Säure wird es in letzteres übergeführt:



$$C_5H_4(NH)N_4O + NOOH = C_5H_4ON_4O + N_2 + H_2O.$$

Mit Salpetersäure und chlorsaurem Kali erwärmt giebt es Guanidin und Parabansäure:



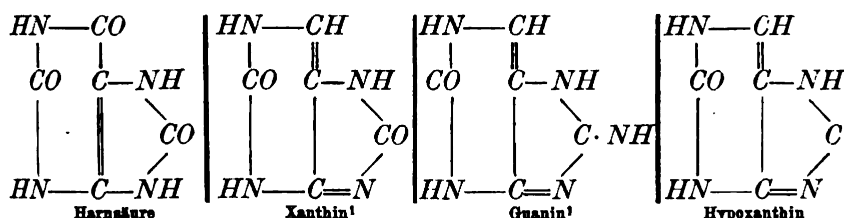
$$C_5H_5N_5O + O_3 + H_2O = CH_5N_3 + C_3H_2N_2O_3 + CO_2.$$

Die Salze des Guanins krystallisiren gut; eine Verbindung mit salpetersaurem Silberoxyd krystallisirt in feinen Nadeln und ist in kalter Salpetersäure fast völlig unlöslich.

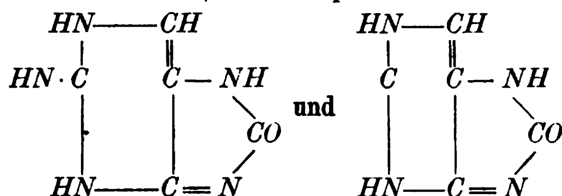
---

1 Kossel, Ztschr. f. physiol. Chemie. VI. S. 422.
2 Herter, Hoppe-Seyler, Med.-chem. Unters. S. 584.
3 Drechsel, Journ. f. pract. Chemie. (2) XXIV. S. 44.
4 Capranica, Ztschr. f. physiol. Chemie. IV. S. 233.

Ueber Bildung und Constitution des Xanthins, Hypoxanthins und Guanins ist ebenso wenig etwas Sicheres bekannt, wie über die der Harnsäure; nimmt man für letztere die Formel von Medicus an, so lassen sich für die genannten drei Körper etwa folgende aufstellen:



oder auch für die beiden letzten Körper:



Während, wie oben näher erörtert, die Bildung der Harnsäure vermuthlich auf synthetischem Wege erfolgt, liegt für Xanthin, Hypoxanthin und Guanin die Möglichkeit einer anderen Bildungsweise vor[2]. Wie Kossel[3] gezeigt hat, liefert das Nuclein, welches in thierischen und pflanzlichen Zellkernen enthalten ist, bei seiner Zersetzung ziemlich reichliche Mengen von Xanthinkörpern, und es liegt daher nahe, eine derartige Spaltung auch innerhalb des Organismus anzunehmen, worauf die Xanthinkörper in den Harn übergehen. Ob die gesammte Menge desselben auf diese Weise ausgeschieden wird, ist zweifelhaft, da nach Salomon das Hypoxanthin im leukämischen Blute ziemlich rasch verschwindet. Die Befunde von Salomon und Chittenden, welche Hypoxanthin aus Eiweisskörpern erhielten, sind jedenfalls durch einen Gehalt ihres Materials an Nucleïn herbeigeführt worden.

Anhang. Paraxanthin: $C_{15}H_{17}N_9O_4$ (?).

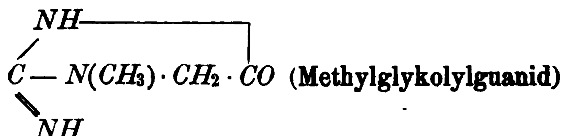
Neuerdings ist von G. Salomon[4] aus einer grösseren Menge menschlichen Harns (1200 l) eine Substanz in geringer Menge isolirt worden

1 E. Fischer, a. a. O.
2 Vgl. Salkowski, Die Lehre vom Harn. S. 106.
3 Kossel, Ztschr. f. physiol. Chemie. V. S. 152 u. 267, VII. S. 7.
4 G. Salomon, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XVI. S. 195.

(ca. 1 g), welche zu den Xanthinkörpern in naher Beziehung steht und vom Entdecker Paraxanthin genannt wird. Die Abscheidung wurde durch ammoniakalische Silberlösung bewirkt; aus dem Filtrat vom salpetersauren Hypoxanthinsilberoxyd wurde durch Ammoniak Xanthin- und Paraxanthinsilberoxyd gefällt, der Niederschlag durch Schwefelwasserstoff zersetzt, das Filtrat mit Ammoniak versetzt, filtrirt, die Lösung eingedampft, bis sich Xanthin ausschied, abfiltrirt und das Filtrat verdunsten gelassen. Das Paraxanthin krystallisirt in farblosen, glasglänzenden, meist 6seitigen, monosymmetrischen Tafeln, oder auch langen Nadeln; es ist wasserfrei, schmilzt erst über 250° unzersetzt, höher erhitzt giebt es Isonitrilgeruch, schwärzt sich und verbrennt. In kaltem Wasser ist es schwer, aber leichter als Xanthin löslich; viel leichter in heissem Wasser, nicht in Alkohol oder Aether. Salpetersaure und ammoniakalische Lösungen werden durch Silbernitrat flockig oder gelatinös gefällt; aus heisser Salpetersäure krystallisirt salpetersaures Paraxanthinsilberoxyd in weissen seideglänzenden Büscheln. Aus der salzsauren Lösung wird es durch Pikrinsäure krystallinisch gefällt; auch durch Phosphorwolframsäure, essigsaures Kupferoxyd, Bleiessig und Ammoniak, nicht aber durch Sublimat oder salpetersaures Quecksilberoxyd. Charakteristisch für das Paraxanthin ist sein Verhalten gegen Kali- oder Natronlauge, durch welche es aus seinen concentrirten wässrigen Lösungen krystallinisch gefällt wird; die Niederschläge sind in mehr Wasser, besonders beim Erwärmen löslich und scheiden sich beim Erkalten wieder in Krystallen aus. Beim Eindampfen mit Salpetersäure und nachherigem Zusatz von Natronlauge giebt es nur schwache Gelbfärbung (wie Hypoxanthin); mit Chlorwasser und einer Spur Salpetersäure verdampft und dann in eine Ammoniakatmosphäre gebracht färbt es sich schön rosenroth (wie Xanthin).

D) Kreatinin $C_4H_7N_3O$.

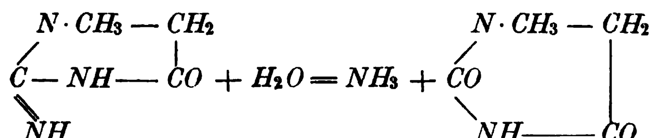
Das Kreatinin:



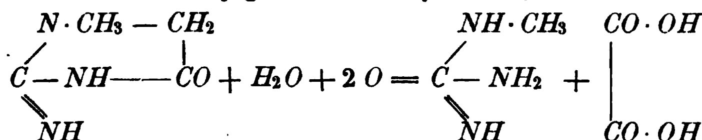
ist ein constanter Bestandtheil des normalen Harns von Menschen, Hunden, Rindern und Pferden; im Fleisch scheint es dagegen nicht vorzukommen. Es entsteht beim Abdampfen einer mit Salzsäure oder Schwefelsäure versetzten Lösung von Kreatin (Methylguanidoessigsäure); aus Harn kann es dargestellt werden durch Abdampfen des Filtrats nach Entfernung der Phosphorsäure, Ausziehen des rückständigen Syrups mit Alkohol und Fällen mit alkoholischer neutraler Chlorzinklösung, wobei sich allmählich Kreatininchlorzink krystallinisch abscheidet. Dieses wird durch Kochen mit Bleioxydhydrat zersetzt, das Filtrat verdunstet und der Rückstand, in welchem immer

durch die Einwirkung des Bleioxyds entstandenes Kreatin enthalten ist, mit kaltem Alkohol ausgezogen, wobei das Kreatinin in Lösung geht.

Das Kreatinin bildet farblose Säulen, welche sich in 11.5 Th. Wasser von 16°, viel leichter in heissem lösen; von absolutem Alkohol bedarf es 102 Th. bei 16° zur Lösung. Beim Stehen mit Alkalien nimmt es Wasser auf und verwandelt sich in Kreatin. Mit Barytwasser auf 100° erhitzt zerfällt es in Ammoniak und Methylhydantoïn:



Mit Quecksilberoxyd oder mit übermangansaurem Kali gekocht giebt es Oxalsäure und Methylguanidin (Methyluramin):



Durch Phosphormolybdänsäure (Kerner[1]) oder Phosphorwolframsäure (F. Hofmeister[2]) wird das Kreatinin aus stark saurer Lösung noch bei sehr grosser Verdünnung (1:12000) nach längerem Stehen gefällt, aus concentrirter sofort. Löst man Kreatinin in Sodalösung, setzt etwas Seignettesalz und Kupfervitriol zu und erwärmt auf 50—60°, so scheiden sich weisse Flocken von Kreatininkupferoxydul ab[3]. Versetzt man eine Kreatininlösung mit etwas Nitroprussidnatrium und verdünnter Natronlauge, so entsteht eine schön rothe Färbung, welche nach einiger Zeit verschwindet (Weyl[4]); säuert man die gelb gewordene Flüssigkeit mit Essigsäure an und erhitzt, so wird sie grünlich und hierauf blau (E. Salkowski[5]).

Das Kreatinin ist eine starke Base, doch reagirt seine wässrige Lösung nur schwach alkalisch (E. Salkowski[6]). Seine Verbindung mit Salzsäure krystallisirt in schönen Prismen, die in Wasser sehr leicht löslich sind. Aus wässriger oder essigsaurer Lösung wird Kreatinin durch eine neutrale Chlorzinklösung gefällt; der krystal-

1 Kerner, Arch. f. d. ges. Physiol. II. S. 226.
2 F. Hofmeister, Ztschr. f. physiol. Chemie. V. S. 72.
3 s. bes. Maschke, Ztschr. f. analyt. Chemie. XVII. S. 134; Worm Müller, Arch. f. d. ges. Physiol. XXVII. S. 59.
4 Weyl, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XI. S. 2175.
5 E. Salkowski, Ztschr. f. physiol. Chemie. IV. S. 133.
6 Derselbe, a. a. O.

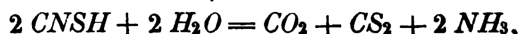
linische Niederschlag ist Kreatininchlorzink: $2\, C_4H_7N_3O + Zn\, Cl_2$. Dasselbe braucht 53.8 Th. Wasser von 15° zur Lösung, und 9217 Th. 90% Alkohol bei 15—20°; in Salzsäure ist es sehr leicht löslich und wird durch essigsaures Natron wieder gefällt.

Die Menge des täglich ausgeschiedenen Kreatinins beträgt beim Menschen ca. 1.12 g (NEUBAUER[1]), beim Hunde bei magerer Kost ca. 0.5 g, nach starker Fleischfütterung aber 4.9 g (VOIT[2]). Ein grosser Theil desselben stammt wenigstens beim Fleischfresser aus dem Fleische der genossenen Nahrung, ein anderer Theil aber aus dem zersetzten Körpereiweiss, wie sich aus dem Umstande ergiebt, dass in den Pflanzen weder Kreatin noch Kreatinin vorkommt. Durch starke körperliche Arbeit wird die Ausscheidung des Kreatinins nicht gesteigert, wohl aber durch Kreatin- und Kreatinineinfuhr, während die Harnstoffausscheidung nicht dadurch berührt wird.

E) Rhodanwasserstoff $CNSH$.

Rhodanverbindungen finden sich in kleiner Menge im normalen Harn des Menschen und vieler Thiere (Hund, Pferd, Rind), ebenso im Speichel. Sie entstehen leicht durch Addition von Schwefel zu Cyanmetallen; so beim Kochen oder Schmelzen von Cyankalium mit Schwefel oder Alkalipolysulfureten; aus Schwefelkohlenstoff durch Einwirkung von Ammoniak oder Natriumamid.

Die freie Rhodanwasserstoffsäure ist eine farblose in starker Kälte erstarrende Flüssigkeit von stechendem Geruch (nach Essigsäure). Wasserfrei zersetzt sie sich bald in Blausäure und Persulfocyansäure; in wässriger Lösung ist sie viel beständiger. Wird letztere gekocht, so geht ein Theil der Säure unzersetzt über, ein anderer zerfällt in Kohlensäure, Ammoniak und Schwefelkohlenstoff:



$$2\, CNSH + 2\, H_2O = CO_2 + CS_2 + 2\, NH_3,$$

ein anderer in Kohlenoxysulfid und Ammoniak, von denen ersteres mit Wasser auch noch Kohlensäure und Schwefelwasserstoff giebt:



$$CNSH + H_2O = COS + NH_3;\; COS + H_2O = CO_2 + H_2S.$$

Concentrirtere Lösungen liefern auch Blausäure und Persulfocyansäure beim Erhitzen:



$$3\, CNSH = CNH + C_2N_2S_3H_2,$$

von denen erstere im Destillate leicht nachgewiesen werden kann. Die empfindlichste Reaction auf Rhodanwasserstoffsäure ist die rothe Färbung, welche sie mit Eisenchlorid giebt; dieselbe wird durch Salz-

1 NEUBAUER, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXIX. S. 39.
2 VOIT, WILL, Jahresber. 1867. S. 792.

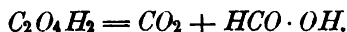
säure nicht zerstört (Unterschied von Essigsäure und Ameisensäure). Durch Silbersalze entsteht ein weisser, in Wasser und Salpetersäure unlöslicher Niederschlag von Rhodansilber: $CNSAg$; in Ammoniak ist es löslich. Rhodanblei bildet gelbe, in Wasser unlösliche Krystalle. Rhodankalium $CNSK$ krystallisirt in spiessigen Krystallen, es ist in Wasser unter starker Temperaturerniedrigung äusserst leicht löslich.

Die Menge des Rhodanwasserstoffs beträgt nach Gscheidlen [1] (auf $CNSNa$ berechnet) 0,0314 g im Liter Menschenharn; Munk [2] bestimmte denselben zu 0,11 g $CNSK$ im Liter. Die Bildung desselben erfolgt auf unbekannte Weise in den Speicheldrüsen, und aus dem verschluckten Speichel geht er in den Harn über.

F) Oxalsäure $C_2O_4H_2$.

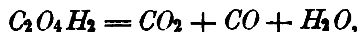
Die **Oxalsäure** findet sich nur in sehr geringer Menge im normalen Harn. Sie entsteht bei der Oxydation sehr vieler organischer Körper als Endproduct, z. B. von Zucker, Cellulose; aus Kohlensäure durch Einwirkung von metallischem Kalium oder Natrium (Drechsel [3]). Im Grossen wird sie durch Schmelzen von Sägespähnen mit einem Gemenge von Kali- und Natronhydrat gewonnen (Natronhydrat allein giebt eine viel geringere Ausbeute).

Die Oxalsäure $\begin{matrix} CO\cdot OH \\ | \\ CO\cdot OH \end{matrix}$ krystallisirt mit 2 Mol. H_2O in grossen, glänzenden Prismen, ist in 10.46 Th. Wasser von 14.5 °, in 2.5 Th. kalten Alkohol löslich, viel weniger in Aether. Sie verliert ihr Krystallwasser beim Stehen über Schwefelsäure, sowie bei 100 °; das wasserfreie Hydrat sublimirt bei 150 ° unzersetzt in langen Nadeln. Wird Oxalsäure in Glycerin gelöst auf 100 ° erhitzt, so zerfällt sie in Kohlensäure und Ameisensäure (Berthelot [4]):



$$C_2O_4H_2 = CO_2 + HCO\cdot OH.$$

Mit conc. Schwefelsäure erhitzt zerfällt sie in Kohlensäure, Kohlenoxyd und Wasser:



$$C_2O_4H_2 = CO_2 + CO + H_2O,$$

doch sublimirt immer ein Theil unzersetzt. Mit Schwefelsäure und Braunstein oder übermangansaurem Kali erhitzt, wird sie völlig zu Kohlensäure oxydirt. Sie ist eine starke Säure; ihr in analytischer

1 Gscheidlen, Arch. f. d. ges. Physiol. XIV. S. 401.
2 Munk, Virchow's Arch. LXIX. S. 354.
3 Drechsel, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXLVI. S. 140.
4 Berthelot, Ebenda. XCVIII. S. 139.

und physiologischer Hinsicht wichtigstes Salz ist der oxalsaure Kalk $C_2O_2 \cdot O_2Ca + 3 H_2O$, welcher in Wasser ganz unlöslich, in Essigsäure fast gar nicht, in Salzsäure leicht löslich ist, im Harn wird er durch phosphorsaures Natron (NaH_2PO_4) in Lösung erhalten. Er findet sich bisweilen in Harnsteinen und Sedimenten und ist in letzteren mittelst des Mikroskopes an der briefcouvertähnlichen Form seiner Krystalle (quadratische kurze Prismen mit 4flächiger Zuspitzung) leicht zu erkennen. Gewöhnlich (durch Fällung erhalten) enthält er 1 Mol. H_2O; aus verdünnter heisser Salz- oder Salpetersäure krystallisirt er auch mit 3 Mol. Wasser.

Die Oxalsäure des Harns ist jedenfalls als Oxydationsproduct verschiedener Stoffe zu betrachten; ein Theil entsteht vielleicht aus Harnsäure, wofür das Vorkommen geringer Mengen Oxalursäure zu sprechen scheint. WÖHLER und FRERICHS fanden auch die Oxalsäure im Hundeharn nach Eingabe von Harnsäure vermehrt. Direct einverleibte Oxalsäure (welche übrigens stark toxisch wirkt) wird nur zum Theil wieder ausgeschieden, also vermuthlich theilweise zu Kohlensäure verbrannt, während doch auch nach dem Genusse oxalsäurefreier Nahrung immer diese Säure im Harn sich findet (AUERBACH[1]). In 24 Stunden wird unter normalen Umständen bis 0.020 g im Harn entleert (FÜRBRINGER[2]).

G) Flüchtige Fettsäuren CnH_2nO_2.

Normaler menschlicher Harn enthält immer geringe Mengen flüchtiger Fettsäuren, doch sind die Angaben darüber, welche Säuren vorhanden sind, untereinander wenig übereinstimmend. PROUST und THÉNARD geben an, Essigsäure gefunden zu haben; BERZELIUS[3] fand dagegen diese Säure nicht, wohl aber Buttersäure; THUDICHUM[4] hat dieselbe dann wieder nachgewiesen, und neuerdings fand E. SALKOWSKI[5] Propionsäure. Es hat demnach den Anschein, als ob im Harn verschiedener Individuen nicht immer dieselben Fettsäuren vorkämen, sondern bald diese, bald jene. Da mit der Nahrung eingeführte Fettsäuren fast vollständig im Organismus verbrannt werden, so werden auch diejenigen, welche sich im Darmkanal durch Bakterienfäulniss (BRIEGER: Essigsäure, Buttersäure und Isobuttersäure[6]) und innerhalb des Organismus durch fermentative Spaltung aus Ei-

1 AUERBACH, Virchow's Arch. LXXVII. S. 24.
2 FÜRBRINGER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XVIII. S. 143.
3 BERZELIUS, Lehrbuch. 4. Aufl. IX. S. 424.
4 THUDICHUM, Ber. d. deutsch. chem. Ges. III. S. 578.
5 E. SALKOWSKI, Arch. f. d. ges. Physiologie. II. S. 363.
6 BRIEGER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. X. S. 1028.

weiss (wobei Amidosäuren wie Leucin intermediär auftreten) bilden, dasselbe Schicksal erleiden, und nur dieser Oxydation entgangene Spuren werden in den Harn übergehen. —

Anhang: Damalursäure und Damolsäure.

STAEDELER[1] fand im Harn der Kühe, Pferde und Menschen neben Phenol und Parakresol (Taurylsäure) zwei eigenthümliche Säuren: 1. Damalursäure $C_7H_{12}O_2$, welche ein farbloses, der Valeriansäure ähnlich riechendes Oel darstellt, etwas schwerer als Wasser; ihr Barytsalz krystallisirt in sehr kleinen weissen Säulen, welche beim Erhitzen ohne zu schmelzen kohlensauren Baryt von der Form der Krystalle hinterlassen. 2. Damolsäure, deren Barytsalz krystallisirt und beim Erhitzen schmilzt.

Ueber das Vorkommen von Milchsäure im normalen Harn nach starker Muskelanstrengung s. SPIRO.[2]

Amidopropionsäureamid: $C_3H_8N_2O$.

F. BAUMSTARK[3] hat im Harn eines mit Benzoësäure gefütterten Hundes, dann in icterischem und auch in normalem menschlichem Harn einen eigenthümlichen, in weissen der Hippursäure gleichenden Säulen krystallisirenden Körper aufgefunden, dem die Formel $C_3H_8N_2O$ zukommt. Zur Darstellung desselben wird der Harn zum Syrup eingedampft, noch warm mit grossen Mengen absoluten Alkohols gemischt, filtrirt, der Alkohol abdestillirt, Rückstand mit Salzsäure angesäuert und mit Aether von Hippursäure befreit, Rückstand mit Ammoniak übersättigt und mit Bleiessig gefällt, Filtrat mit Schwefelwasserstoff entbleit, filtrirt und zum Syrup verdunstet. Aus diesem setzt sich der neue Körper neben Harnstoffkrystallen ab und bleibt auf Zusatz von Weingeist zurück. Schmp. über 250°; giebt im Röhrchen Geruch nach Aethylamin. Er ist ziemlich leicht in heissem, schwer in kaltem Wasser und Weingeist, nicht in absolutem Alkohol und Aether löslich. Mit salpetriger Säure giebt er Fleischmilchsäure, mit Barytwasser gekocht erst Ammoniak (die Hälfte des N), dann vermuthlich Aethylamin und $BaCO_3$; seine Constitution ist demnach vermuthlich: $NH_2—CO—C_2H_4—NH_2$.

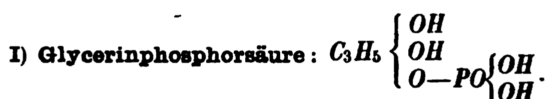


H) Bernsteinsäure $C_2H_4 \begin{cases} CO \cdot OH \\ CO \cdot OH \end{cases}$.

Die Frage ob Bernsteinsäure im Harn vorkomme, ist noch nicht als definitiv entschieden zu betrachten. MEISSNER giebt an, dieselbe gefunden zu haben; ebenso HILGER[4] nach Genuss von Spargel;

1 STAEDELER, Ann. d. Chemie u. Pharm. LXXVII. S. 27.
2 SPIRO, Ztschr. f. physiol. Chemie I. S. 117.
3 F. BAUMSTARK, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VI. S. 883; Ann. d. Chemie u. Pharm. CLXXIII. S. 342.
4 HILGER, Ann. d. Chemie u. Pharm. CLXXI. S. 208.

v. LONGO [1] konnte aber diese Säure nach reichlichem Spargelgenuss nicht in seinem Harne nachweisen, ebensowenig nach Einnahme von Asparagin. Von WÖHLER wurde der Uebergang von verfütterter Bernsteinsäure in den Harn von Hunden beobachtet; aber PIOTROWSKI sowohl, wie auch v. LONGO und BAUMANM kamen zum entgegengesetzten Resultate, und auch E. SALKOWSKI konnte in normalem Harn keine Bernsteinsäure auffinden.

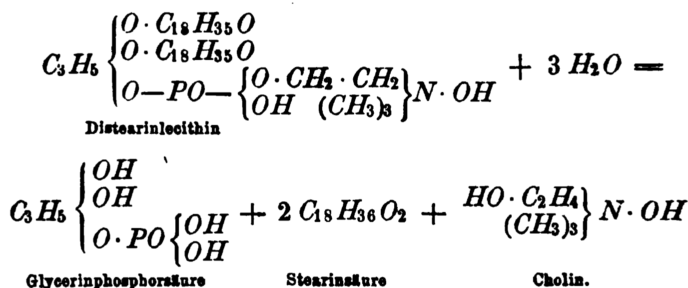


I) **Glycerinphosphorsäure**: $C_3H_5\begin{cases}OH\\OH\\O-PO\begin{cases}OH\\OH\end{cases}\end{cases}$.

Die Glycerinphosphorsäure entsteht bei der Einwirkung von Phosphorsäureanhydrid auf Glycerin; als Spaltungsproduct tritt sie auf bei der Zersetzung des Lecithins durch starke Basen oder Säuren. Im Harn wurde dieselbe von SOTNISCHEWSKY [2] aufgefunden; ob die vielfachen Angaben, nach denen sie an anderen Orten des Organismus (Galle, Blut, Gehirn etc.) vorkommen soll, richtig sind, steht noch dahin, d. h. wo sie gefunden wurde, ist sie vermutlich erst während der Verarbeitung des betreffenden Materials aus ursprünglich vorhandenem Lecithin entstanden.

Die freie Säure ist eine dickliche Flüssigkeit, welche in verdünnter wässriger Lösung ohne Zersetzung zu erleiden gekocht werden kann, in concentrirter Lösung aber in Glycerin und Phosphorsäure zerfällt. Ihre Salze sind meist in Wasser, aber nicht in Alkohol löslich; nur das Bleisalz ist ein in Wasser unlöslicher Niederschlag.

Ihre Menge im Harn ist nur gering; sie stammt jedenfalls von Lecithin her, welches im Organismus in Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und Cholin gespalten wird:



$$\underset{\text{Distearinlecithin}}{C_3H_5\begin{cases}O\cdot C_{18}H_{35}O\\O\cdot C_{18}H_{35}O\\O-PO-\begin{cases}O\cdot CH_2\cdot CH_2\\OH\quad (CH_3)_3\end{cases}N\cdot OH\end{cases}} + 3\,H_2O =$$

$$\underset{\text{Glycerinphosphorsäure}}{C_3H_5\begin{cases}OH\\OH\\O\cdot PO\begin{cases}OH\\OH\end{cases}\end{cases}} + \underset{\text{Stearinsäure}}{2\,C_{18}H_{36}O_2} + \underset{\text{Cholin.}}{\begin{matrix}HO\cdot C_2H_4\\(CH_3)_3\end{matrix}\Big\}N\cdot OH}$$

1 v. LONGO, Ztschr. f. physiol. Chemie. I. S. 213.
2 SOTNISCHEWSKY, Ztschr. f. physiol. Chemie. IV. S. 214.

K) Aromatische Oxysäuren: $CnH_{2n-8}O_3$.

Bis jetzt sind zwei aromatische Oxysäuren von der allgemeinen Formel $CnH_{2n-8}O_3$ in geringer Menge im normalen menschlichen und thierischen Harn aufgefunden worden: die Paroxyphenylessigsäure: $C_8H_8O_3$, und die Hydroparacumarsäure: $C_9H_{10}O_3$.

Die Paraoxyphenylessigsäure: $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH$ entsteht bei der Fäulniss von Wolle in Gegenwart von Soda und etwas faulender Fleischflüssigkeit (E. u. H. SALKOWSKI[1]), ferner bei der pankreatischen Fäulniss des Tyrosin aus primär gebildeter Hydroparacumarsäure (BAUMANN[2]); aus Amidoparaphenylessigsäure durch Behandlung mit salpetriger Säure (H. SALKOWSKI).

Zur Darstellung dieser und der folgenden Säure aus normalem Harn dampfte BAUMANN[3] je 25 l desselben auf 1 1/2 l ab, schüttelte nach Essigsäurezusatz mit Aether aus, löste den nach Abdestilliren des Aethers bleibenden Rückstand in Wasser, filtrirte, schüttelte wieder mit Aether aus, zog das beim Verdunsten desselben bleibende braune Oel mit wenig Wasser aus, fällte die filtrirte Lösung erst mit Bleizucker, hierauf mit Bleiessig und zersetzte diesen zweiten Niederschlag mit Schwefelwasserstoff. Das Filtrat wurde wieder mit Aether ausgeschüttelt, und die beim Abdestilliren desselben hinterbleibenden Säuren aus Wasser und Benzol umkrystallisirt. Aus 25 l Harn wurden so ca. 0.5 g Säuren erhalten; meist nur aus Paroxyphenylessigsäure bestehend, einmal auch Hydroparacumarsäure enthaltend.

Die Paroxyphenylessigsäure krystallisirt aus Benzol in flachen Nadeln und Blättern, aus Wasser in langen dicken durchsichtigen Prismen, die in Wasser, Alkohol und Aether leicht, in heissem Benzol schwer löslich sind. Sie schmilzt bei 148°, und sublimirt z. Th. unzersetzt. Mit Eisenchlorid giebt die Säure eine schwach violette Färbung, die aber schnell schmutzig graugrün wird. Bei der Fäulniss zerfällt sie in Kohlensäure und Parakresol:



$$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH = HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_3 + CO_2.$$

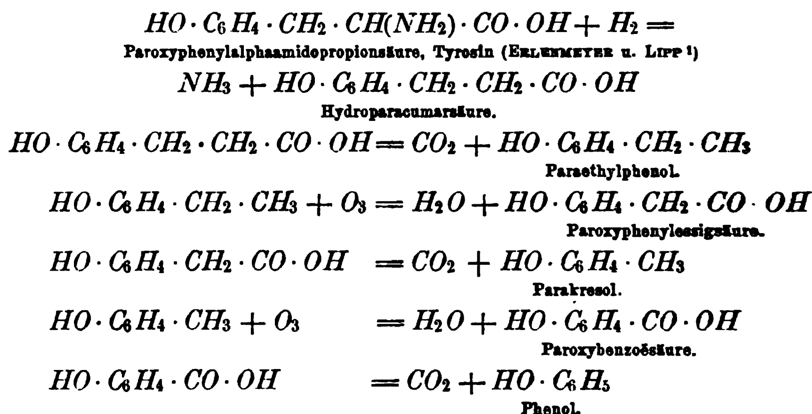
Mit MILLON's Reagens gekocht färbt sich ihre Lösung intensiv roth.

Die Hydroparacumarsäure: $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH$ (Paroxyphenylpropionsäure) wurde von BAUMANN[4] ausser im Harn auch in jauchigem Eiter gefunden, sowie bei der Fäulniss von Tyrosin; sie entsteht aus Paracumarsäure durch Behandlung mit Natrium-

1 E. u. H. SALKOWSKI, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XII. S. 650.
2 BAUMANN, Ztschr. f. physiol. Chemie. IV. S. 305.
3 Derselbe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XIII. S. 279.
4 Derselbe, Ztschr. f. physiol. Chemie. IV. S. 304.

amalgam. Die Säure bildet kleine monokline Krystalle vom Schmp. 125°; sie ist in heissem Wasser, Alkohol und Aether leicht löslich. Mit Eisenchlorid giebt sie eine unbeständige aber deutliche blaue Färbung; sie reducirt alkalische Kupferoxydlösung nicht. Bei der pankreatischen Fäulniss zerfällt sie unter Bildung von Phenol, Parakresol und Paroxyphenylessigsäure. Das Zinksalz: $(C_9H_9O_3)_2\,Zn + 2\,H_2O$ krystallisirt in perlmutterglänzenden Tafeln und Blättchen, die 130 Th. kaltes, weniger heisses Wasser zur Lösung bedürfen. Die Säure geht nach Genuss derselben z. Th. unverändert in den Harn über, ein anderer Theil scheint als Phenol ausgeschieden zu werden.

Die Bildung dieser beiden Säuren erfolgt jedenfalls aus Eiweiss, bez. dem bei der Spaltung dieses letzteren zunächst entstehenden Tyrosin. Nach Baumann[1] lässt sich die allmähliche Spaltung und Oxydation des Tyrosins durch folgende Gleichungen theoretisch veranschaulichen:



$$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot CO \cdot OH + H_2 =$$

Paroxyphenylalphaamidopropionsäure, Tyrosin (Erlenmeyer u. Lipp[2])

$$NH_3 + HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH$$

Hydroparacumarsäure.

$$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH = CO_2 + HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_3$$

Paraethylphenol.

$$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_3 + O_3 = H_2O + HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH$$

Paroxyphenylessigsäure.

$$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH = CO_2 + HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$$

Parakresol.

$$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_3 + O_3 = H_2O + HO \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot OH$$

Paroxybenzoësäure.

$$HO \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot OH = CO_2 + HO \cdot C_6H_5$$

Phenol.

Mit Ausnahme des Paraethylphenols und der Paroxybenzoësäure sind alle diese Producte im Thierkörper oder bei der Fäulniss von Eiweiss, bez. Tyrosin nachgewiesen worden. Die Paroxybenzoësäure entsteht aber im Thierkörper aus Parakresol, und wird jedenfalls nur desshalb für gewöhnlich nicht im Harn gefunden, weil die jeweilig gebildeten Mengen Parakresol nur sehr gering sind und die daraus entstehende Paroxybenzoësäure gleich weiter zerfällt. Auch das Paraethylphenol wird vermuthlich in dem Maasse als es entsteht gleich weiter zu Paroxyphenylessigsäure oxydirt.

---

1 Baumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XII. S. 1450.
2 Erlenmeyer u. Lipp, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XV. S. 1544.

L) Urocaninsäure $C_{12}H_{12}N_4O_4$.

Die Urocaninsäure wurde von M. JAFFÉ[1] im Harn eines Hundes gefunden, und zwar in der Quantität von 2—3 g pro die. Das Thier hatte früher zu Fütterungsversuchen mit Paranitrotoluol gedient, war aber vollkommen gesund, und lieferte die Säure noch ¼ Jahr nach der letzten Fütterung mit dem Nitrotoluol; in der Zwischenzeit hatte es zu keinem anderen Versuche gedient. Das Auftreten der Säure stand übrigens in keiner Beziehung zu der vorangegangenen Nitrotoluolfütterung, denn sie konnte im Harn anderer, mit dem Nitrotoluol gefütterter Hunde nicht aufgefunden werden.

Zur Darstellung erwies sich folgendes Verfahren als das beste. Der Harn wurde eingedampft, wiederholt mit heissem Alkohol extrahirt, der Alkohol abdestillirt, der Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure (1:4) stark angesäuert und mehrmals mit grossen Portionen Aether ausgeschüttelt. Dabei erstarrte der saure Rückstand fast vollständig zu einem Krystallbrei, der abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser und Alkohol[2] gewaschen und aus Wasser umkrystallisirt wurde; er bestand aus dem schwefelsauren Salze der Urocaninsäure. Wurde dieses in heissem Wasser gelöst und die Schwefelsäure mit Barytwasser genau ausgefällt, so schied sich aus dem Filtrat beim Erkalten die reine Urocaninsäure in prachtvollen, farblosen, dünnen Prismen aus. Diese sind in kaltem Wasser sehr schwer, in heissem leicht, in Alkohol und Aether nicht löslich, und enthalten 4 Mol. H_2O, welche bei 105° entweichen; bei 212—213° schmelzen sie unter Zersetzung. Die Urocaninsäure bildet mit Basen und Säuren grossentheils krystallisirende Salze; besonders characteristisch ist das salpetersaure Salz ($C_{12}H_{12}N_4O_4 + 2\,HO \cdot NO_2$), welches aus der wässrigen Lösung der Säure durch Salpetersäure als weisser krystallinischer, aus sichelförmig gebogenen, an den Enden wie zernagt oder gefranzt aussehenden Blättchen bestehender Niederschlag ausgefällt wird. In Wasser ist es leicht löslich, in verdünnter Salpetersäure aber fast unlöslich und ebenso in Alkohol.

Wird die Urocaninsäure zum Schmelzen erhitzt, so zersetzt sie sich (bei 212—213°) unter stürmischer Kohlensäureentwicklung und Hinterlassung eines glasartig erstarrenden Oels, des Urocanins:



$$C_{12}H_{12}N_4O_4 = CO_2 + H_2O + C_{11}H_{10}N_4O.$$

Das Urocanin ist eine sehr starke Base, in kaltem Wasser sehr schwer löslich (die Lösung reagirt stark alkalisch), und scheidet sich

1 M. JAFFÉ, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VII. S. 1669 u. VIII. S. 811.
2 Um den Harnstoff zu entfernen, dessen Menge erheblich verringert erschien.

aus heissem Wasser in amorphen, leicht zerfliessenden Flocken ab. Die Salze sind amorph, nur das Platindoppelsalz bildet zunächst einen hellgelben amorphen Niederschlag, der allmählich sich in ein schweres, rothes krystallinisches Pulver: $C_{11}H_{10}N_4O \cdot 2\,HCl + PtCl_4$ umwandelt; es schmilzt beim Erhitzen unter Wasser, ist in diesem äusserst schwer, in Alkohol und Aether nicht löslich. Ueber die Constitution und Bildung der Urocaninsäure ist vorläufig noch nichts bekannt, doch zeigt ihr Verhalten beim Erhitzen eine bemerkenswerthe Aehnlichkeit mit demjenigen der Kynurensäure.

M) Kynurensäure: $C_{10}H_7NO_3$.

Die Kynurensäure wurde zuerst von LIEBIG[1] im Hundeharn aufgefunden; sie scheint aber kein constanter Bestandtheil desselben zu sein. Nach VOIT und RIEDERER[2] findet sie sich reichlich bei Fleischnahrung, weniger bei gemischter; MEISSNER[3] konnte sie auch bei reichlicher Fleischkost nicht immer nachweisen. M. KRETSCHY[4] fütterte seinen Versuchshund von ca. 34 kilo täglich mit 1 kgr vom besten Pferdefleich, ca. 70 g Brod und 1 l Wasser, wobei derselbe während des ersten Monats ca. 0.1 g rohe Säure pro Tag lieferte, später aber ca. 0.8 g.

Zur Darstellung der Säure säuert KRETSCHY den 24stündigen Harn (der Hund muss abgerichtet sein, denselben zur bestimmten Stunde in ein untergehaltenes Gefäss zu entleeren) mit Salzsäure an, decantirt nach 24 Stunden, sammelt den Niederschlag, der etwas freien Schwefel enthält, auf einem Filter und wäscht ihn gut aus. Durch Lösung in Ammoniak, sofortiges Filtriren und Wiederausfällen mit Essigsäure, und öftere Wiederholung dieser Procedur wird die Säure schliesslich ganz rein erhalten. F. HOFMEISTER[5] versetzt Hundeharn mit 0.1 Vol. conc. Salzsäure, fällt mit Phosphorwolframsäure aus, wäscht den Niederschlag mit verdünnter Schwefelsäure (1 Vol. H_2SO_4 + 20 Vol. H_2O) völlig aus, zersetzt durch Kochen mit conc. Barytwasser, fällt das Filtrat mit Kohlensäure, kocht, filtrirt, dampft ein und fällt heiss mit Salzsäure. Der Niederschlag von Kynurensäure wird gewaschen, und durch Ueberführung in das Barytsalz, Umkrystallisiren desselben und Zerlegung mit Salzsäure

---

1 v. LIEBIG, Ann. d. Chemie u. Pharm. LXXXVI. S. 125, CVIII. S. 354 u. CXL. S. 143.

2 VOIT u. RIEDERER, Krit. Ztschr. IX. S. 58.

3 MEISSNER, Ebenda. X. S. 9; Untersuchungen über die Entstehung d. Hippursäure. Hannover 1866.

4 M. KRETSCHY, Monatsh. f. Chemie. II. S. 57.

5 F. HOFMEISTER, Ztschr. f. physiol. Chemie. V. S. 67.

gereinigt. Aus Menschenharn konnte HOFMEISTER auf diese Art Kynurensäure nicht abscheiden.

Die völlig reine Kynurensäure krystallisirt aus der heiss gesättigten wässrigen Lösung in prachtvollen, brillantglänzenden, langen Nadeln, die wahrscheinlich dem rhombischen Systeme angehören. In kaltem Wasser ist die Säure fast unlöslich, in heissem sehr schwer (0.9 Th. in 1000 Th. Wasser von 99°.6); in Alkalien löst sie sich leicht auf, zersetzt auch beim Erwärmen die Carbonate der alkalischen Erden. Sie krystallisirt mit 1 Mol. H_2O, welches bei 140—145° fortgeht; bei 257—258° schmilzt sie unter Zersetzung. Mit Bromwasser erwärmt zerfällt sie in Kohlensäure und ein gelbes Krystallpulver, Tetrabromkynurin: $C_9H_3Br_4NO$, welches mit Alkohol gekocht in Tribromkynurin: $C_9H_4Br_3NO$ übergeht (BRIEGER[1]). Das Barytsalz: $(C_{10}H_6NO_3)_2Ba + 4^1/_2 H_2O$ krystallisirt in Schüppchen oder Nadeln, ist in kaltem Wasser schwer, in heissem weit leichter löslich; es wird durch Kohlensäure nicht zersetzt (MEISSNER und SHEPARD; LIEBIG[2]). Das Kalksalz: $(C_{10}H_6NO_3)_2Ca + 2H_2O$ krystallisirt in schneeweissen feinen seideglänzenden Nadeln, ist in Wasser weit leichter löslich als das Barytsalz und zersetzt sich beim schwachen Glühen im Wasserstoffstrome fast ohne Verkohlen in kohlensauren Kalk, Kohlensäure und Kynurin. Das Silbersalz: $C_{10}H_6NO_3Ag + H_2O$ ist ein weisser, sehr schwer löslicher Niederschlag und um so beständiger, je reiner es ist. Die Alkalisalze sind leicht löslich in Wasser und krystallisirbar.

Wird Kynurensäure auf 253—258° erhitzt[3], so schmilzt sie unter starker Kohlensäureentwicklung, Kynurin bleibt zurück und gleichzeitig entsteht ein schwacher krystallinischer Anflug, während ein aromatischer fenchelähnlicher Geruch bemerkbar wird. Das rohe Kynurin kann durch Umkrystallisiren aus Wasser unter Zusatz von Thierkohle leicht völlig rein erhalten werden; es bildet farblose, brillantglänzende, prismatische, zu Drusen vereinigte monosymmetrische Krystalle. Diese sind wasserfrei; scheidet sich aber das Kynurin plötzlich aus, so erscheint es in wasserhaltigen, rasch verwitternden Nadeln. Seine Bildung erfolgt nach der Gleichung: $C_{10}H_7NO_3 = CO_2 + C_9H_7NO$. 100 Th. Wasser von 15° lösen 0.477 Th. Kynurin; in absolutem Aether, Benzol, Petroleumäther ist das Kynurin auch schwer löslich, leichter in kaltem Alkohol, sehr leicht in warmem Wasser oder Alkohol. Es schmilzt bei 201°, erstarrt plötzlich bei 159—160°; bei

1 BRIEGER, Ztschr. f. physiol. Chemie. IV. S. 89.
2 v. LIEBIG, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXL. S. 143.
3 SCHMIEDEBERG u. SCHULTZEN, Ann. d. Chemie u. Pharm. CLXIV. S. 155.

205° sublimirt es in geringer Menge krystallinisch, in noch höherer Temperatur zersetzt es sich vollständig, wobei ein nicht erstarrendes Oel überdestillirt. Seine Lösung reagirt schwach alkalisch, wird durch Eisenchlorid schwach carminroth, durch MILLON's Reagens allmählich intensiv gelbgrün gefärbt, und durch Pikrinsäure, Silbernitrat, Platinchlorid, Goldchlorid gefällt. Mit letzteren beiden giebt es krystallinische Doppelsalze. Wird Kynurin (oder Kynurensäure) mit Zinkstaub im Wasserstoffstrome geglüht, so giebt es seinen Sauerstoff ab und geht in Chinolin C_9H_7N (Sdp. 234—235°, corr. nach KOPP: 240°.37—241°.33 bei b = 750.1 mm) über (KRETSCHY). Demnach ist das Kynurin ein Chinolinphenol: $C_9H_6(OH)N$, wofür auch die Resultate einiger Versuche über sein Verhalten gegen metallisches Kalium, Chloracetyl und Chlorphosphor (wobei Monochlorchinolin entsteht) sprechen. Durch Natriumamalgam wird es in eine äusserst schwache Base $C_{18}H_{20}N_2O_2$, durch Zinn und Salzsäure in salzsaures Tetrahydrochinolin: $C_9H_{11}N \cdot HCl$ übergeführt. Die Kynurensäure selbst ist dann eine Oxychinolincarbonsäure: $C_9H_5(OH)N \cdot CO \cdot OH$. Ueber die Bildung dieser Säure im Organismus ist noch nichts bekannt; KRETSCHY hält es aber, in Anbetracht des Umstandes dass sie namentlich bei reiner Fleischkost im Harn auftritt, für möglich, dass sie aus dem Eiweiss stamme, dass mithin dieses auch einen Kern der Chinolinreihe enthalte.

N) Urobilin.

Das Urobilin ist der einzige mit Sicherheit bekannte Farbstoff, welcher als solcher im menschlichen Harn vorkommt; andere Farbstoffe, wie Uroglaucin, Urrhodin etc., welche man früher als Bestandtheile des Harns ansah, sind später als Zersetzungsproducte anderer farbloser Körper, sog. Chromogene, wie z. B. Indican, erkannt worden. Auch für das Urobilin scheint ein solches Chromogen zu existiren, wenigstens werden häufig Harne beobachtet, welche im frischen Zustande das Absorptionsspectrum des Urobilins nicht zeigen, wohl aber nach längerem Stehen. Das Urobilin wurde von JAFFÉ[1] in Fieberharnen, dann auch im normalen Harn entdeckt; es ist identisch mit dem Hydrobilirubin MALY's[2] und dem Stercobilin, welches von VAULAIR und MASIUS[3] aus Excrementen dargestellt worden. Im Pferde- und Hundeharn scheint kein Urobilin enthalten zu sein.

Zur Darstellung benutzt man nach JAFFÉ am besten dunklen

---

1 JAFFÉ, Arch. f. pathol. Anat. XLVII. S. 405.
2 MALY, Ann. d. Chemie u. Pharm. CLXIII. S. 77.
3 VAULAIR u. MASIUS, Med. Centralbl. 1871. S. 369.

Fieberharn, den man mit Ammoniak alkalisch macht, filtrirt und mit Chlorzink fällt; den rothen oder braunrothen Niederschlag wäscht man völlig aus, kocht ihn darauf mit Alkohol aus, trocknet in gelinder Wärme, löst in Ammoniak und fällt mit Bleizucker. Der ausgewaschene Bleiniederschlag wird mit Oxalsäure oder verdünnter Schwefelsäure und Alkohol verrieben, nach 24 Stunden abfiltrirt, und das Filtrat erst mit dem gleichen Volum Chloroform und dann mit viel Wasser versetzt. Die dunkle chloroformige Lösung wird einige Male mit Wasser gewaschen und verdunsten gelassen, wobei das Urobilin in jedenfalls noch nicht ganz reinem Zustande als eine amorphe, rothbraune, durchsichtige Masse mit grünem Reflex zurückbleibt.

Das Urobilin ist in Wasser fast ganz unlöslich, leicht löslich in Alkohol, Aether und Chloroform. Concentrirtere Lösungen sind braunroth, und werden beim Verdünnen rosenroth; sie zeigen grüne Fluorescenz, welche besonders schön auf Zusatz von ammoniakalischer Chlorzinklösung hervortritt. Durch Alkalien wird es leicht mit brauner, beim Verdünnen gelb werdender Farbe gelöst; Säuren fällen es aus diesen Lösungen unvollständig wieder aus, wobei diese eine granatrothe Farbe annehmen und die Fluorescenz verschwindet. Saure und alkalische Lösungen zeigen einen Absorptionsstreifen im Spectrum; erstere zwischen b und F, an dieses angrenzend, letztere fast genau in der Mitte zwischen b und F. Neutrale Urobilinlösungen werden durch viele Metallsalze (Blei, Silber, Quecksilber, Kupfer, Zink) gefällt; die dunklen Niederschläge sind in Wasser fast ganz unlöslich.

Urobilin entsteht auch durch Behandlung von Bilirubin mit Natriumamalgam (Maly's Hydrobilirubin) oder von Hämatin mit Zinn und Salzsäure (Hoppe-Seyler[1]). Nach Disqué[2] geht aber hier die Reduction leicht weiter und man erhält hellere, fast farblose Lösungen, welche das Absorptionsspectrum des Urobilins nicht zeigen, aber einen Körper enthalten, welcher beim Stehen seiner Lösungen an der Luft Sauerstoff aufnimmt und sich in Urobilin verwandelt. Eine farblose Lösung von denselben Eigenschaften erhält man durch Behandlung einer sauren Urobilinlösung mit Zinn und Salzsäure.

Diese Thatsachen lassen das Urobilin als ein Derivat der Gallenfarbstoffe und weiter der Blutfarbstoffe erkennen, welches aus denselben durch Reductionsprocesse entsteht. Leicht verständlich ist hiernach auch der Befund, dass manche Harne den Streifen des

---

1 Hoppe-Seyler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VII. S. 1065.
2 Disqué, Ztschr. f. physiol. Chemie. II. S. 259.

Urobilins nicht im frischen Zustande zeigen, sondern erst nach einigem Stehen an der Luft; sie enthalten das Reductionsproduct des Urobilins, welches erst an der Luft durch Sauerstoffaufnahme in dieses übergeht. Die Angaben über das Vorkommen präformirten Urobilins im Harne lauten sehr verschieden; JAFFÉ fand dasselbe in jedem der von ihm untersuchten Harne; DISQUÉ konnte es dagegen in frisch entleertem normalem Harn kein einziges Mal direct nachweisen, wohl aber in pathologischem, dunkel gefärbtem; E. SALKOWSKI[1] giebt eine einfache Methode an, mittelst welcher es ihm bisweilen gelang, Urobilin in frisch entleertem normalem Harn nachzuweisen: man schüttelt 100 cc Harn sanft mit 50 cc völlig reinen, alkoholfreien Aethers durch, verdunstet den Aether, und löst den Rückstand in etwas absolutem Alkohol — die Lösung ist rosenroth, fluorescirt grün und zeigt den Urobilinstreifen. ESOFF[2] hält es für möglich, dass in manchem Harn eine Verbindung des Urobilins vorkommt, welche erst durch Säurezusatz gespalten wird. Ob das Urobilin der einzige Farbstoff des Harns ist, scheint nach Untersuchungen von VIERORDT[3] zweifelhaft, denn die Lichtabsorptionsverhältnisse des Harns stimmen nicht ganz mit denjenigen einer Urobilinlösung überein. Auch MAC MUNN[4] beobachtete solche Verschiedenheiten bei Lösungen von Urobilin verschiedenen Ursprungs.

Substanzen, deren Auftreten im Harn an die Aufnahme bestimmter anderer Verbindungen in den Kreislauf geknüpft ist.

Unter dieser Rubrik sollen eine Anzahl Verbindungen zusammengefasst werden, deren Auftreten im Harn an besondere Bedingungen geknüpft ist. Nur wenige derselben sind als normale Harnbestandtheile zu betrachten; die Mehrzahl tritt nur auf nach Einführung gewisser, dem Organismus fremder Substanzen in den allgemeinen Kreislauf, und damit in das Getriebe des chemischen Stoffwechsels. Das Material für diesen besteht der Hauptsache nach aus Eiweiss, Fett, Kohlehydraten, Sauerstoff und anorganischen Salzen; die Zerlegung und Verbrennung der erstgenannten drei Körperklassen bis zu den Endproducten Kohlensäure, Wasser und Ammoniak erfolgt aber nicht auf einmal, sondern durch eine ganze Reihe grösstentheils noch vollkommen unbekannter Processe, bei denen die Producte des vorhergehenden unmittelbar als Ausgangsmaterial für den folgenden

1 E. SALKOWSKI, Ztschr. f. physiol. Chemie. IV. S. 134.
2 ESOFF, Arch. f. d. ges. Physiologie. XII. S 50.
3 VIERORDT, Ztschr. f. Biologie. IX. S. 160.
4 MAC MUNN, Proceed. Roy. Soc. XXX. p. 250; XXXI. p. 26 u. 206.

dienen. Daher kommt es, dass die intermediär entstehenden Producte nur eine ganz ephemere Existenz haben, sodass wir sie unter gewöhnlichen Umständen nicht fassen können. Diese Verhältnisse können nun eine wesentliche Aenderung erleiden, wenn dem Organismus fremde Substanzen in den allgemeinen Stoffwechsel eingeführt werden, und an diesem Theil nehmen. Infolge ihrer specifischen Verwandtschaften bemächtigen sich dieselben häufig des einen oder des anderen intermediären Productes des gewöhnlichen Stoffwechsels, und entziehen dasselbe seinem gewöhnlichen Schicksale, indem sie sich mit demselben zu einer Verbindung vereinigen, welche gegenüber den Reagentien des Organismus genügend widerstandsfähig ist, um entweder ganz, oder doch wenigstens theilweise unverändert aus demselben ausgeschieden werden zu können. Das Studium solcher Verbindungen ist daher in hohem Grade geeignet, um uns die intermediären Stoffwechselproducte kennen zu lehren; über die Art und Weise ihrer Entstehung erfahren wir jedoch nichts. Denn wenn uns auch manche Thatsachen die Vorstellung erwecken, dass die fraglichen, im Harn angetroffenen Verbindungen unter Wasseraustritt, richtiger ausgedrückt unter Austritt der Elemente des Wassers, entstehen, so müssen hier doch ganz besondere Bedingungen im Organismus vorhanden sein, welche wir ausserhalb desselben noch nicht nachahmen können.

Einige der weiterhin beschriebenen Verbindungen, wie z. B. die Hippursäure, kommen auch im normalen Harn vor, ohne vorgängige Zuführung einer anderen Substanz; man könnte daher Anstoss daran nehmen, dass sie unter vorliegender Rubrik aufgeführt werden. Allein hier ist vornehmlich dem Umstande Rechnung zu tragen, dass ihre Menge in normalem Harne nur sehr gering ist und durch Zuführung anderer Substanzen (z. B. Benzoësäure für Hippursäure) beträchtlich gesteigert werden kann, und ferner dem andern, dass ihre Bildung unter gewöhnlichen Umständen darauf beruht, dass bei der Zerlegung des Eiweisses normal gewisse Substanzen in kleiner Menge entstehen, welche ähnlich wie z. B. Benzoësäure wirken, Glycocoll fixiren und als Hippursäure austreten. Anders verhält es sich wieder mit den sog. gepaarten Schwefelsäuren; diese verdanken ihren Ursprung im normalen Harn der Fäulniss, welcher das Eiweiss der Nahrung im Darm unterliegt, als deren Product Phenol auftritt, welches resorbirt und als Aetherschwefelsäure ausgeschieden wird.

Die Verbindungen, welche sich bei ihrer Einführung in den Organismus in der angedeuteten Weise verhalten, gehören zumeist der sog. aromatischen Reihe an; nur wenige, wie z. B. Chloral, der fetten.

Die Glieder dieser letzteren erleiden in der Regel eine völlige Oxydation, infolge deren z. B. die meisten pflanzensauren Salze der Alkalien in Form von kohlensauren Salzen durch den Harn wieder ausgeschieden werden. Aber auch aromatische Körper können einer Oxydation im Organismus unterliegen, z. B. Benzol, Toluol, worauf die entstandenen Producte (Phenol, Benzoësäure), die Bildung neuer Körper (Phenolätherschwefelsäure, Hippursäure) veranlassen. Ebenso kommen auch Reductionen und (anscheinend) einfache Spaltungen vor, deren Producte wieder zu Synthesen benutzt werden, und endlich kennt man auch Fälle, in denen ein und dieselbe Verbindung gleichzeitig in ganz verschiedener Weise wirkt, sodass verschiedene Producte neben einander entstehen, z. B. Bromphenylmercaptursäure neben Bromphenolätherschwefelsäure aus Brombenzol.

Bis jetzt hat man eine Vereinigung (Paarung) der in den Organismus eingeführten fremden Substanzen mit folgenden intermediären Stoffwechselproducten beobachtet:

1) mit Glycocoll: Benzoësäure, Chlorbenzoësäure etc.
2) „ Glykuronsäure: Campher, Chloral etc.
3) „ Schwefelsäure: Phenol, Kresol, Resorcin etc.
4) „ Cystin: Brombenzol, Chlorbenzol.
5) „ Diamidovaleriansäure: Benzoësäure (bei Vögeln).
6) „ Carbaminsäure: Amidobenzoësäure, Taurin etc.

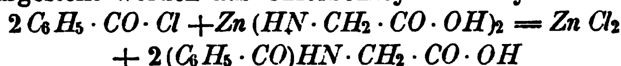
I. Mit Glycocoll gepaarte Säuren.

A) Hippursäure $C_9H_9NO_2$.

Die Hippursäure: $(C_6H_5 \cdot CO)HN \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH$ (Benzoylamidoessigsäure, Benzoylglycocoll) findet sich besonders reichlich im Harn der Pflanzenfresser (Rind, Pferd, Kameel, Schaf, Kaninchen), weniger in dem des Menschen (ca. 1 g pro die), noch weniger in dem des Hundes (MEISSNER und SHEPARD; SALKOWSKI[1]). Das Auftreten dieser Säure im Harn (oder Blute) ist stets an die Aufnahme von Benzoësäure oder doch solcher Substanzen geknüpft, welche innerhalb des Organismus zu Benzoësäure umgewandelt werden. Beim Fleischfresser ist das Eiweiss die Quelle; bei den Herbivoren wahrscheinlich Chinasäure, welche sich nach LOEW[2] im Wiesenheu findet. Reichlich tritt Hippursäure auf nach Genuss von Benzoësäure (BOUIS, URE[3]), ferner von Chinasäure (LAUTEMANN[4]), Zimmtsäure

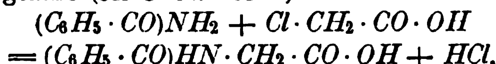
1 SALKOWSKI, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XI. S. 500.
2 LOEW, Journ. f. pract. Chemie. (2) XIX S. 309 u. XX. S. 476.
3 URE, Berzel. Jahresber. XXII. S. 567.
4 LAUTEMANN, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXXV. S. 9.

(Erdmann und Marchand [1]), Mandelsäure, Toluol (Naunyn und Schultzen [2]), Aethyl- und Normalpropylbenzol (Nencki und Giacosa [3]), Phenylpropionsäure (Salkowski [4]). Künstlich ist Hippursäure dargestellt worden aus Chlorbenzoyl und Glycocollzink:



$$2\,C_6H_5\cdot CO\cdot Cl + Zn\,(HN\cdot CH_2\cdot CO\cdot OH)_2 = Zn\,Cl_2 + 2\,(C_6H_5\cdot CO)HN\cdot CH_2\cdot CO\cdot OH$$

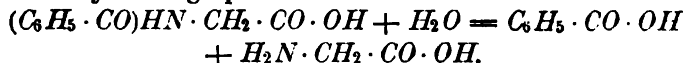
(Dessaignes [5]), oder Glycocollsilber (Curtius [6]); durch Erhitzen von Benzoësäure mit Glycocoll (Dessaignes), oder von Benzamid mit Monochloressigsäure (Jazukowitsch [7]):



$$(C_6H_5\cdot CO)NH_2 + Cl\cdot CH_2\cdot CO\cdot OH = (C_6H_5\cdot CO)HN\cdot CH_2\cdot CO\cdot OH + HCl.$$

Zur Darstellung der Hippursäure kocht man Pferde- oder Kuhharn mit Kalkmilch auf, colirt, neutralisirt das Filtrat mit Salzsäure, dampft ein und fällt mit Salzsäure. Die so erhaltene rohe, äusserst widerlich riechende Säure wird mit etwas weniger Wasser, als in der Siedhitze zur Lösung erforderlich ist, übergossen, das Gemenge durch Einleiten von Wasserdampf zum Kochen erhitzt, und hierauf Chlorgas eingeleitet, bis dessen Geruch deutlich wahrnehmbar ist. Dann wird heiss filtrirt, das Filtrat schnell abgekühlt, die abgeschiedene noch gelb gefärbte Säure abgepresst, ein paar Mal mit kaltem Wasser gewaschen, und nochmals wie angegeben mit Chlor behandelt, bis die Lösung hellgelb geworden. Aus dieser fällt die Hippursäure fast weiss aus und wird durch einmaliges Umkrystallisiren mit Thierkohle rein erhalten (Curtius, l. c.).

Die Hippursäure krystallisirt in zolllangen, farblosen rhombischen Prismen, welche bei 187° schmelzen; in höherer Temperatur zerfällt sie in Benzoësäure, Benzonitril und Harze. In kaltem Wasser (1 : 600 bei 0°), Alkohol und Aether ist sie sehr schwer, in heissem Wasser und Alkohol leicht löslich. Sie löst sich ferner etwas in Essigäther, Amylalkohol, kochendem Chloroform, nicht in Petroleumäther, Benzol, Schwefelkohlenstoff. Durch Kochen mit starken Mineralsäuren, schwieriger mit Alkalien, wird sie unter Wasseraufnahme in Benzoësäure und Glycocoll gespalten:



$$(C_6H_5\cdot CO)HN\cdot CH_2\cdot CO\cdot OH + H_2O = C_6H_5\cdot CO\cdot OH + H_2N\cdot CH_2\cdot CO\cdot OH.$$

1 Erdmann u. Marchand, Berzel. Jahresber. XXIII. S. 646.
2 Naunyn u. Schultzen, Arch. f. Anat. 1867. Heft 3; Ztschr. f. Chem. 1868. S. 29.
3 Nencki u. Giacosa, Ztschr. f. physiol. Chemie. IV. S. 325.
4 Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XII. S. 653.
5 Dessaignes, Ann. d. Chemie u. Pharm. LXXXVII. S. 326.
6 Curtius, Journ. f. pract. Chemie. (2) XXVI. S. 145.
7 Jazukowitsch, Ztschr. f. Chemie. 1867. S. 466.

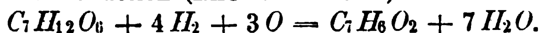
Sie ist eine starke Säure und bildet z. Th. schön krystallisirende Salze. Characteristisch ist das Kalksalz: $(C_9H_8NO_3)_2Ca + 3H_2O$, welches in rhombischen Säulen krystallisirt und sich in 18 Th. kalten Wassers löst.

Die Art und Weise, auf welche die Hippursäure innerhalb des Organismus gebildet wird, ist noch völlig unbekannt; nur soviel ist sicher, dass wirklich die eingeführte Benzoësäure zu der Synthese verwendet wird, wofür vor allem der Umstand spricht, dass nach Eingabe von Chlor- oder Nitrobenzoësäure Chlor- oder Nitrohippursäure im Harn erscheint. Dass während des Hungerzustandes oder bei reiner Fleischnahrung das zersetzte Eiweiss die Quelle für die nöthige Benzoësäure abgiebt, wurde bereits angedeutet; doch ist noch nicht bekannt, welche Reactionen hierbei stattfinden. Eiweiss liefert bei Behandlung mit Oxydationsmitteln häufig Benzaldehyd oder Benzoësäure, und danach könnte man vermuthen, dass auch innerhalb des Organismus ähnliche Oxydationsprocesse stattfinden; anderntheils wird die bei der Fäulniss des Eiweisses entstehende Phenylpropionsäure im Organismus zu Benzoësäure oxydirt, und somit liegt die Möglichkeit vor, dass auch bei der Zersetzung des Eiweisses innerhalb der lebenden Gewebe Phenylpropionsäure als intermediäres Product auftritt (Salkowski). Das Glycocoll stammt vermuthlich von der Zersetzung des leimgebenden Gewebes her. Die Stätte, an welcher die Synthese der Hippursäure bewirkt wird, ist nicht bei allen Thieren dieselbe. Kühne und Hallwachs sahen die Leber dafür an; aber Bunge und Schmiedeberg[1] zeigten, dass Frösche, denen die Leber exstirpirt worden, noch aus Benzoësäure und Glycocoll Hippursäure zu bilden vermögen, sowie dass beim Hunde die Synthese nur in den Nieren stattfindet. Werden diese exstirpirt, so wird auch keine Hippursäure mehr gebildet, während andrerseits die ausgeschnittenen Nieren noch die Fähigkeit besitzen, Glycocoll und Benzoësäure zu vereinigen, wenn diese in Blut gelöst durch sie hindurchgeleitet werden. Beim Kaninchen liegen die Verhältnisse anders; hier fand W. Salomon[2], dass auch im nephrotomirten Thiere die Synthese stattfindet, denn Muskeln und Leber enthielten reichliche Mengen Hippursäure, wenn einige Zeit nach erfolgter Nephrotomie benzoësaures Natron und Glycocoll in den Magen gebracht worden waren.

Weniger einfach als aus Benzoësäure und Glycocoll ist die Bildung der Hippursäure aus anderem Materiale, da dieses erst in Ben-

1 Bunge u. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Pathologie. VI. S. 233.
2 W. Salomon, Ztschr. f. physiol. Chemie. III. S. 323.

zoësäure umgewandelt werden muss. Chinasäure $C_7H_{12}O_6$ geht nach LAUTEMANN beim Menschen in Hippursäure über; nach E. STADELMANN[1] beim Kaninchen, falls sie in den Magen, nicht oder nur spurweise, wenn sie direct ins Blut eingeführt wird, gar nicht beim Hunde. Die Umwandlung der Chinasäure in Benzoësäure (welche leicht durch Jodphosphor bewirkt wird) geschieht wahrscheinlich durch Oxydation und Reduction, nicht aber durch directe Wasserentziehung und Reduction (LAUTEMANN l. c.):



$$C_7H_{12}O_6 + 4\,H_2 + 3\,O = C_7H_6O_2 + 7\,H_2O.$$

Zimmtsäure: $C_6H_5 \cdot CH : CH \cdot CO_2H$;
Mandelsäure: $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CO_2H$;
Phenylpropionsäure: $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$;
Toluol: $C_6H_5 \cdot CH_3$;
Aethylbenzol: $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_3$ und
Normalpropylbenzol: $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$

gehen sämmtlich durch Oxydation der sog. Seitenkette in Benzoësäure über, z. B.:



$$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3 + 9\,O = C_6H_5 \cdot CO \cdot OH + 3\,H_2O + 2\,CO_2.$$

Metachlorbenzoësäure geht nach GRAEBE und SCHULTZEN[2] im Organismus in Metachlorhippursäure: $(C_6H_4Cl \cdot CO)HN \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ über, eine zähe, ölige Masse, in kaltem Wasser fast unlöslich, in Alkohol und Aether leicht löslich. Parabromhippursäure:



$$(C_6H_4Br \cdot CO)HN \cdot CH_2 \cdot CO_2H$$

fand PREUSSE[3] im Hundeharn neben Parabrombenzoësäure nach Eingabe von Parabromtoluol; sie ist in kaltem Wasser fast unlöslich, in heissem, in Alkohol und Aether leicht löslich, krystallisirt in flachen Nadeln. Metanitrohippursäure: $(C_6H_4NO_2 \cdot CO)HN \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ findet sich nach Genuss von Metanitrobenzoësäure, ist in kaltem Wasser schwer löslich; die isomere Paranitrohippursäure fand JAFFÉ[4] im Harn eines mit Paranitrotoluol gefütterten Hundes neben Paranitrobenzoësäure, die Säure scheidet sich aus heissem Wasser in öligen Tropfen aus, die allmählich zu grossen orangerothen Prismen erstarren; Schmp. 129°. Sie giebt mit Harnstoff eine in perlmutterglänzenden Blättchen krystallisirende Verbindung. Salicylsäure (Orthooxybenzoësäure) geht in den Harn z.Th. als Salicylursäure: $(OH \cdot C_6H_4 \cdot CO)HN \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ über (BERTAGNINI[5]), welche in dünnen Nadeln, die in kaltem Wasser wenig löslich sind, krystallisirt; sie giebt mit Eisenchlorid eine violette Färbung. Paraoxybenzoësäure giebt unter denselben Umständen die isomere Paraoxybenzursäure, welche in kurzen Prismen krystallisirt und in kal-

1 E. STADELMANN, Arch. f. exper. Pathol. X. S. 317.
2 GRAEBE u. SCHULTZEN, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXLII. S. 346.
3 PREUSSE, Ztschr. f. physiol. Chemie. V. S. 63.
4 JAFFÉ, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VII. S. 1673.
5 BERTAGNINI, Ann. d. Chemie u. Pharm. XCVII. S. 249.

tem Wasser ziemlich löslich ist (Baumann u. Herter[1]). Anisursäure: $(CH_3 \cdot O \cdot C_6H_4CO)HN \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ entsteht im Organismus aus Anissäure, bildet blättrige Krystalle, ist in kaltem Wasser wenig löslich (Graebe und Schultzen, a. a. O.).

Bisweilen findet sich auch Benzoësäure im Harn, was namentlich bei gewissen Nierenaffectionen der Fall ist; unter diesen Umständen kann sogar eingeführte Hippursäure theilweise als Benzoësäure im Harn wieder erscheinen (Jaarsveld und Stockvis[2]). Ferner liegt eine Beobachtung von Weiske[3] vor, welcher fand, dass ein mit Kartoffeln und Ackerbohnen gefütterter Hammel eingegebene Benzoësäure im Harn unverändert wieder ausschied. W. v. Schröder[4] fand dagegen, dass auch der Organismus des Schafes im Stande ist, Benzoësäure in Hippursäure zu verwandeln, und um offenbar analoge Thatsachen handelt es sich bei den einander widersprechenden Angaben von Nencki u. Ziegler einerseits und O. Jacobsen andrerseits über das Verhalten des Cymols im Thierkörper (s. Cumin- und Cuminursäure). Eine Erklärung dieser Widersprüche giebt höchst wahrscheinlich die Entdeckung Schmiedeberg's[5], dass die Nieren, sowie auch andere Organe ein eigenthümliches Ferment, das Histozym, enthalten, welches im Stande ist, Hippursäure in Benzoësäure und Glycocoll zu spalten. Demnach können in ein und demselben Organ gleichzeitig und unabhängig von einander Bildung und Spaltung von Hippursäure erfolgen, und das Vorwiegen des einen oder des anderen Processes muss abhängen von der Intensität der Synthese und dem (als schwankend erkannten) Histozymgehalte des Gewebes.

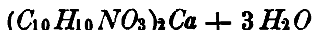
B) Tolursäure: $C_{10}H_{11}NO_3$

Man kennt zwei isomere Tolursäuren:



$$(CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot CO)HN \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH.$$

Die eine, Paratolursäure, entsteht im Organismus aus Paratoluylsäure; sie krystallisirt aus Wasser in Blättchen, aus Alkohol in rhombischen Krystallen, welche in heissem Wasser und Alkohol leicht löslich sind und bei 160—165° schmelzen. Das Kalksalz:

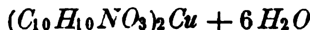


$$(C_{10}H_{10}NO_3)_2Ca + 3\,H_2O$$

ist in kaltem Wasser schwer, in heissem leicht löslich, und bildet plattenförmige Krystalle (Kraut[6]).

1 Baumann u. Herter, Ztschr. f. physiol. Chemie. I. S. 260.
2 Jaarsveld u. Stokvis, Arch. f. exper. Pathologie. X. S. 268.
3 Weiske, Ztschr. f. Biologie. XII. S. 241.
4 W. v. Schröder, Ztschr. f. physiol. Chemie. III. S. 323.
5 Schmiedeberg, Arch. f. exper. Pathologie. XIV. S. 379.
6 Kraut, Ann. d. Chemie u. Pharm. XCVIII. S. 360.

Eine isomere Säure, vielleicht **Metatolursäure**, fanden SCHULTZEN und NAUNYN[1] nach Genuss von Xylol im Harn. Dieselbe konnte nicht krystallisirt, sondern nur als in Alkohol, Aether und Alkalien lösliche ölige Flüssigkeit erhalten werden. Das Kupfersalz:



$$(C_{10}H_{10}NO_3)_2Cu + 6\,H_2O$$

krystallisirt in kleinen blaugrünen sternförmig gruppirten Nadeln, das Zinksalz: $(C_{10}H_{10}NO_3)_2\,Zn + 4\,H_2O$ in weissen silberglänzenden Blättchen.

C) Phenacetursäure: $C_{10}H_{11}NO_3$.

Die mit Tolursäure isomere **Phenacetursäure**:



$$(C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO)HN \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH$$

tritt im (Hunde-)Harn nach Eingabe von Phenylessigsäure auf (E. und H. SALKOWSKI[2]). Sie krystallisirt aus heissem Wasser in dünnen, dicht aufeinanderliegenden Blättern, bei langsamer Ausscheidung in derben, anscheinend rechtwinkligen Prismen mit 2flächiger Zuspitzung; sie ist in Wasser schwer, aber etwas leichter als Hippursäure löslich, leicht in Alkohol, sehr schwer in reinem Aether. Schmp. 143°. Durch Kochen mit Salzsäure wird sie in Phenylessigsäure (α-Toluylsäure) und Glycocoll gespalten. Ihre Alkalisalze sind leicht löslich; das Kupfersalz ist blau, krystallinisch, ziemlich schwer löslich; das Silbersalz fast unlöslich, zunächst amorph, wird aber allmählich krystallinisch. Bemerkenswerth erscheint, dass die der Phenylessigsäure homologe Phenylpropionsäure nicht eine Phenylpropiursäure giebt, sondern zu Benzoësäure oxydirt und als Hippursäure ausgeschieden wird.

D) Mesitylen- und Mesitylenursäure.

Nach Eingabe von Mesitylen (Trimethylbenzol: $(CH_3)_3 \cdot C_6H_3$) findet sich sowohl im Menschen- als im Hundeharn ein Gemenge zweier Säuren, einer stickstofffreien: Mesitylensäure, mit einer stickstoffhaltigen, wahrscheinlich Mesitylenursäure (L. v. NENCKI[3]). Die **Mesitylensäure**: $(CH_3)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CO \cdot OH$ (symmetrische Dimethylbenzoësäure) bildet monokline Krystalle, ist in heissem Wasser sehr schwer, in kaltem Alkohol sehr leicht löslich, schmilzt bei 166°. Die stickstoffhaltige Säure konnte nicht rein erhalten werden. Pseudocumol erscheint nach O. JACOBSEN als **Paraxylylsäure**:



$$(CH_3)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CO \cdot OH$$

im Harn wieder; die Säure krystallisirt in Prismen, ist in kaltem Wasser fast unlöslich, schmilzt bei 163°.

1 SCHULTZEN u. NAUNYN, Arch. f. Anat. 1867. Heft 3; Ztschr. f. Chemie. 1868. S. 29.

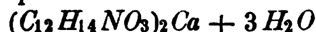
2 E. u. H. SALKOWSKI, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XII. S. 653.

3 L. v. NENCKI, Arch. f. exper. Pathol. I. S. 420. (1873.)

E) Cumin- und Cuminursäure.

Cymol (Normalpropylmethylbenzol: $C_3H_7 \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$) geht nach M. Nencki u. Ziegler[1] als Cuminsäure: $[(CH_3)_2CH] \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot OH$ (Paraisopropylbenzoësäure) in den Harn von Menschen und Hunden über, ohne zugleich Cuminursäure zu geben. Sie krystallisirt in prismatischen Tafeln, schmilzt bei 115°, ist in kaltem Wasser äusserst wenig, leicht in Alkohol und Aether löslich.

O. Jacobsen[2] fand dagegen nach Eingabe von Cymol im Hundeharn nur sehr wenig Cuminsäure neben reichlichen Mengen von Cuminursäure: $(C_3H_7 \cdot C_6H_4 \cdot CO)HN \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH$. Dieselbe krystallisirt in perlmutterglänzenden Blättchen, ist in kaltem Wasser fast gar nicht, in Alkohol äusserst leicht, in absolutem Aether ziemlich schwer löslich. Schmp. 168°. Das Kalksalz:



$$(C_{12}H_{14}NO_3)_2Ca + 3\,H_2O$$

ist in kaltem Wasser schwer löslich, krystallisirt in langen, feinen, asbestähnlichen Nadeln. Synthetisch entsteht die Säure aus Glycocollsilber und Cumylchlorid. Fertige Cuminsäure geht nach Hofmann[3] und Kraut[4] unverändert in den Harn über.

II. Mit Glykuronsäure gepaarte Säuren.

A) Camphoglykuronsäuren.

Werden Hunde mit Campher gefüttert, so treten im Harn eigenthümliche Säuren auf, wie zuerst von Wiedemann[5] beobachtet wurde; später haben Schmiedeberg und H. Meyer[6] diese Säuren näher untersucht. Zur Darstellung derselben fällt man den Harn mit Bleiessig und Ammoniak, zersetzt den ausgewaschenen Niederschlag mit kohlensaurem Ammon, behandelt das Filtrat in der Wärme mit Barythydrat, bis alles Ammoniak entwichen, fällt den überschüssigen Baryt mit Kohlensäure, filtrirt, dampft ein und fällt mit Alkohol. Dieses Barytsalz wird zweckmässig durch Versetzen seiner heissen wässrigen Lösung mit Barythydrat in eine schwer lösliche Verbindung übergeführt, welche man abfiltrirt, auswäscht und dann durch Schwefelsäure zersetzt; die filtrirte Lösung wird mit Silberoxyd neutralisirt. und filtrirt. Aus dem Filtrate krystallisiren die Silbersalze der beiden Camphoglykuronsäuren aus, während das der Uramidocamphoglyku-

1 M. Nencki u. Ziegler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. V. S. 749.
2 O. Jacobsen, Ebenda. XII. S. 1512.
3 Hofmann, Ann. d. Chemie u. Pharm. LXXIV. S. 342.
4 Kraut, Ebenda. XCVIII. S. 360.
5 Wiedemann, Arch. f. exper. Pathol. VI. S. 230.
6 Schmiedeberg u. Meyer, Ztschr. f. physiol. Chemie. III. S. 422.

ronsäure in Lösung bleibt (wenn es in grösserer Menge vorhanden ist, hindert es die Krystallisation sehr). Das Silbersalz der α-Camphoglykuronsäure ist etwas schwerer löslich als das der β-Säure, und krystallisirt daher zuerst aus; es wird mit Salzsäure oder Schwefelwasserstoff zersetzt, das Filtrat eingedampft, wobei manchmal sofort Krystallisation eintritt. In anderen Fällen trocknet aber die Lösung zu einem Syrup ein, der nur nach längerem Stehen unter einer feuchten Glocke krystallisirt.

Die reine α-Camphoglykuronsäure: $C_{16}H_{24}O_8 + H_2O$ krystallisirt in kleinen, dünnen, in Masse wachsartig glänzenden Blättchen; sie löst sich in 16—20 Th. kaltem Wasser, sehr leicht in warmem und in Alkohol, nicht in Aether. Bei längerem Erhitzen auf 100° bräunt sich dieselbe, verliert dabei sehr langsam ihr Krystallwasser, leicht im Vacuum bei 90°. Die entwässerte Säure schmilzt bei 128—130°, erstarrt zu einer glasigen Masse, die in feuchter Luft wieder krystallisirt. Sie ist linksdrehend; $[\alpha]_D = -32.85°$. Sie ist nicht im Stande, Kupferoxyd in alkalischer Lösung beim Kochen zu reduciren. Das Silbersalz krystallisirt in feinen, isolirten oder concentrisch gruppirten Nadeln, welche Krystallwasser enthalten; das wasserfreie Salz hat die Formel: $C_{16}H_{23}AgO_8$.

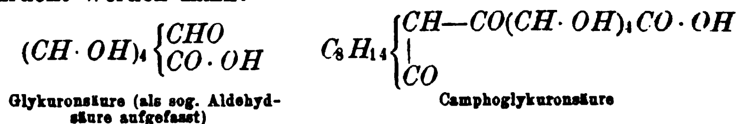
Das Barytsalz: $C_{16}H_{22}BaO_8 + H_2O$ krystallisirt aus heissem wässrigem Alkohol in langen, dünnen, biegsamen Nadeln; ein basisches Salz entsteht, wie oben angegeben. Längeres Erwärmen der α-Säure mit Barytwasser führt sie in die β-Säure über.

Die β-Camphoglykuronsäure ist mit der α-Säure isomer; man erhält sie aus ihrem umkrystallisirten Silbersalze auf dieselbe Art wie die α-Säure. Sie bildet zunächst einen Syrup, der allmählich zu einer amorphen Masse erstarrt. Ihr Silbersalz hat die Formel: $C_{16}H_{23}AgO_8 + 3H_2O$.

Die Camphoglykuronsäure wird beim Kochen mit 4—6% Salz- oder Schwefelsäure langsam zersetzt in Campherol und Glykuronsäure. Ersteres ist isomer mit Oxycampher, $C_{10}H_{16}O_2$, krystallisirt in sehr dünnen und weichen Tafeln, welche in Wasser ziemlich, in Alkohol und Aether leichter löslich sind und bei 197—198° schmelzen. Es ist ziemlich flüchtig, und rechtsdrehend. Zur Darstellung desselben und der Glykuronsäure wird möglichst reine Camphoglykuronsäure in 5—8% Lösung mit 5% Chlorwasserstoff 1½—2 Stunden lang am Rückflusskühler gekocht, erkalten gelassen, das Campherol mit Aether ausgeschüttelt, und diese Operationen so oft wiederholt, als sich noch merkliche Mengen Campherol bilden. Letzteres erhält man rein, indem man seine ätherische Lösung erst mit Kalilauge, dann mit

Wasser wäscht, und verdampft; das rohe Campherol wird in viel Wasser gelöst, die Lösung filtrirt und langsam verdunsten gelassen, oder mit Aether ausgeschüttelt und die ätherische Lösung verdunstet. Die vom Campherol befreite saure Flüssigkeit wird mit kohlensaurem Bleioxyd neutralisirt, filtrirt, am besten im Vacuum über Schwefelsäure eingedampft und mit Alkohol gefällt: glykuronsaures Bleioxyd fällt aus, camphoglykuronsaures bleibt gelöst. Ersteres Salz wird in Wasser gelöst, filtrirt und über Schwefelsäure verdunstet, wobei, wenn der Process gut verlaufen, das Salz (chlorbleihaltig) allmählich auskrystallisirt. Durch Zersetzung desselben mit Schwefelwasserstoff, Filtriren und Eindampfen über Schwefelsäure erhält man die freie Glykuronsäure als Syrup, der zuweilen, besonders auf Zusatz von wenig Alkohol, in kurzer Zeit grosse glänzende Krystallmassen liefert, die durch Waschen mit verdünntem Alkohol von der Mutterlauge befreit werden. Die Krystalle sind monoklinisch, und völlig luftbeständig; sie sind in Wasser sehr leicht, in Alkohol gar nicht löslich, doch wird ihre syrupartige Lösung durch letzteren nicht unmittelbar gefällt. Sie ist rechtsdrehend (höchst bemerkenswerth erscheint, dass die beiden Spaltungsproducte der linksdrehenden Camphoglykuronsäure rechtsdrehend sind); ihre Formel ist $C_6H_8O_6$, d. h. die eines Anhydrids, da die Säure in den Salzen die Zusammensetzung $C_6H_{10}O_7$ besitzt. Sie vermag Kupferoxyd in wässriger Lösung zu erhalten und beim Kochen zu reduciren. Krystallisirbare Salze der Glykuronsäure konnten nicht erhalten werden; sie bildet ein schwer lösliches basisches Barytsalz, aus welchem ein neutrales Salz dargestellt wurde, welches bei 100° getrocknet die Formel $(C_6H_9O_7)_2Ba$ besass.

Bei der Oxydation mit Salpetersäure oder Chromsäure und Schwefelsäure liefern die Camphoglykuronsäuren Kohlensäure, Ameisensäure, Camphersäure, Campherol neben etwas unveränderten Säuren und geringen Mengen von Nebenproducten. Betreffs der Constitution dieser Säuren, sowie der Glykuronsäure neigen SCHMIEDEBERG und MEYER der Ansicht zu, dass dieselbe durch folgende Formeln ausgedrückt werden kann:



$$(CH\cdot OH)_4\begin{cases}CHO\\CO\cdot OH\end{cases} \qquad C_8H_{14}\begin{cases}CH{-}CO(CH\cdot OH)_4CO\cdot OH\\ |\\ CO\end{cases}$$

Glykuronsäure (als sog. Aldehydsäure aufgefasst) — Camphoglykuronsäure

In der Mutterlauge der Silbersalze der beiden Camphoglykuronsäuren befindet sich in reichlicher Menge das Silbersalz einer stickstoffhaltigen Säure, welche aber nicht in reinem Zustande erhalten

werden konnte. Sie giebt ebenfalls ein schwer lösliches basisches Barytsalz; das leicht lösliche neutrale Barytsalz giebt mit Ammoniak und Chlorbaryum auf 170° erhitzt kohlensauren Baryt und ein anderes Salz, welches mit Salzsäure gekocht Campherol und Glykuronsäure liefert. Mit Barytwasser gekocht entwickelt die Säure Ammoniak unter Abscheidung von kohlensaurem Baryt. Diese Reactionen machen die Annahme wahrscheinlich, dass die Säure eine Uramidocamphoglykuronsäure ist.

Neuerdings hat A. SPIEGEL[1] gefunden, dass das neben Euxanthon entstehende Zersetzungsproduct der Euxanthinsäure (durch Erhitzen derselben mit 2% Schwefelsäure auf 140°) mit der Glykuronsäure SCHMIEDEBERG's vollkommen identisch ist; darnach gewinnt die Ansicht, dass das sog. Purree, aus welchem das Jaune indien (basisch euxanthinsaure Magnesia) dargestellt wird, wirklich aus dem farbigen Absatz aus Kameel-, bez. Elephantenharn gewonnen werde, bedeutend an Wahrscheinlichkeit. Ueber die Entstehung der Glykuronsäure im Organismus ist noch nichts bekannt, doch geht aus ihrem Verhalten und ihrer Zusammensetzung deutlich hervor, dass sie in nächster Beziehung zum Zucker stehen muss.

B) Uronitrotoluolsäure.

Während Paranitrotoluol im Organismus des Hundes in Paranitrobenzoësäure und Paranitrohippursäure verwandelt wird, erleidet das Orthonitrotoluol eine ganz andere Veränderung, insofern es als Orthonitrobenzoësäure und Uronitrotoluolsäure im Harn erscheint, aber keine Orthonitrohippursäure liefert (JAFFÉ[2]). Die Uronitrotoluolsäure findet sich im Harn in einer Verbindung mit Harnstoff, welche man erhält, wenn der Harn abgedampft, der Rückstand mit Alkohol ausgezogen, die alkoholische Lösung eingedampft, mit Schwefelsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt wird; letzterer nimmt etwas Orthonitrobenzoësäure auf. Aus dem mit Aether erschöpften Rückstande krystallisirt allmählich die in Rede stehende **Harnstoffverbindung** in Nadeln aus, welche in Wasser äusserst leicht, in Alkohol schwer, in Aether nicht löslich sind. Die Analyse ergab die Formel: $C_{14}H_{19}N_3O_{10}$. Wird dieselbe mit kohlensaurem Baryt erwärmt, so entsteht das Barytsalz der Uronitrotoluolsäure, welches durch Alkohol gallertartig, amorph gefällt wird, aber beim Kochen mit der Flüssigkeit krystallisirt; durch öfteres Lösen in Wasser und Fällen mit Alkohol wird es rein erhalten. Durch Schwefelsäure

1 A. SPIEGEL, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XV. S. 1964.
2 JAFFÉ, Ztschr. f. physiol. Chemie. II. S. 47.

wird daraus die Uronitrotoluolsäure: $C_{13}H_{15}NO_9$ abgeschieden, welche nach dem Abdampfen zunächst einen Syrup bildet, der beim Stehen zu einer farblosen, strahlig krystallinischen, asbestähnlichen, in Wasser und Alkohol äusserst zerfliesslichen Masse erstarrt. Ihre Lösungen sind linksdrehend; alkalische Kupferlösung wird durch dieselbe schon bei gelindem Erwärmen reducirt. Mit Salzsäure gekocht giebt die Säure neben schwarzen amorphen Massen Kohlensäure, Orthonitrobenzylalkohol, und einen chlorhaltigen, flüchtigen, äusserst stechend riechenden Körper. Mit Schwefelsäure (1 : 4 bis 5 Wasser) geht die Spaltung glatter vor sich; es entsteht Orthonitrobenzylalkohol und eine syrupartige Säure: $C_6H_{10}O_7$, welche linksdrehend (aber schwächer als Uronitrotoluolsäure) ist, Kupfer-, Silber- und Wismuthsalze reducirt, aber mit Hefe nicht gährt.

Jaffé macht auf die Aehnlichkeit dieser Säure mit der Urochloralsäure v. Mering's, sowie dem Spaltungsproducte der von Wiedemann nach Campherfütterung beobachteten Säure aufmerksam, und Schmiedeberg und Meyer sind der Ansicht, dass die syrupartige Säure $C_6H_{10}O_7$ Jaffé's mit ihrer Glykuronsäure identisch sei; die beobachtete schwache Linksdrehung derselben halten sie für hervorgerufen durch eine Verunreinigung mit noch etwas unzersetzter Uronitrotoluolsäure. Ueberhaupt treten sehr häufig nach Eingabe differenter Substanzen linksdrehende Körper im Harn auf[1] und Schmiedeberg[2] hat auch nach Eingabe von Benzol zwei Phenolglykuronsäuren, eine stickstofffreie krystallisirbare, und eine stickstoffhaltige syrupartige im Harn gefunden; möglicherweise sind in allen diesen Fällen gepaarte Glykuronsäuren im Harn enthalten.

Das Auftreten des von Ewald im Harn nach Nitrobenzolvergiftung aufgefundenen reducirenden Körper ist Jaffé geneigt auf eine Verunreinigung des Nitrobenzols mit Nitrotoluol zurückzuführen; nach Eingabe von Anilin fand derselbe echten Traubenzucker im Harn.

c) Urochloralsäure.

Musculus und v. Mering[3] beobachteten im Jahre 1875 zuerst das Auftreten einer eigenthümlichen, chlorhaltigen, linksdrehenden und stark reducirenden Säure im Harn nach Genuss von Chloralhydrat, welche sie Urochloralsäure nannten; seitdem ist diese Sub-

---

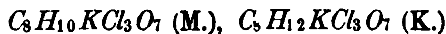
1 z. B. nach Brombenzol (Baumann u. Preusse), Phenetol und Anisol (Kossel), Xylol, Cumol und Dichlorbenzol (Külz), Terpentinöl (Schmiedeberg), Guajacol, Thymol, Hydrochinon, Resorcin, Brenzcatechin, Orcin (Külz), Phenol (Baumann).

2 Schmiedeberg, Arch. f. exper. Pathol. XIV. S. 288.

3 Musculus u. v. Mering, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VIII. S. 640 u. 662.

stanz von v. Mering [1] und von Külz [2] eingehender untersucht worden, welche beiden Forscher zwar hinsichtlich des thatsächlichen Materials zu denselben Resultaten gelangten, nicht aber hinsichtlich der Zusammensetzung der Säure und ihrer Salze [3]. Zur Gewinnung der Säure verfährt man nach Külz am besten so, dass man grossen Hunden (von 40 kg) 20—25 g Chloralhydrat auf einmal beibringt, und den Harn der nächsten 15 Stunden benutzt. Dieser wird zum Syrup verdunstet, und mit einer Mischung von 600 cc Aether + 300 cc 90 % Alkohol + (15 cc conc. Schwefelsäure + 15 cc Wasser) mehrere Stunden kräftig geschüttelt, das Extract filtrirt, der Aether abdestillirt und die rückständige alkoholische Lösung mit conc. chlorfreiem Barytwasser neutralisirt. Das Filtrat wird nach dem Verjagen des Alkohols erst mit Bleizucker und dann mit Bleiessig unter Vermeidung eines Ueberschusses von letzterem ausgefällt, die Niederschläge vom Bleiessig ausgewaschen, mit Schwefelwasserstoff zersetzt, das Filtrat wieder mit Baryt neutralisirt. Dieses wird mit chlorfreiem schwefelsaurem Kali oder Natron zersetzt, das Filtrat fast zur Trockne verdampft, der Rückstand öfters mit absolutem Alkohol bei gewöhnlicher Temperatur extrahirt, und mit absolutem Aether gefällt; die ersten Auszüge lassen dabei einen Syrup, die späteren krystallinische Massen fallen, welche die reinen Alkalisalze sind. Die freie Säure wird am besten aus dem Barytsalz durch genaues Ausfällen mit Schwefelsäure und vorsichtiges langsames Eindampfen erhalten; die rohe gelbliche Säure löst man nach dem Abpressen in absolutem Alkohol, versetzt das Filtrat mit wenig Wasser und dampft vorsichtig ab, wobei die Säure ohne Mutterlauge krystallinisch zurückbleibt.

Die reine Urochloralsäure krystallisirt in farblosen, seideglänzenden, sternförmig gruppirten Nadeln, die in Wasser und Alkohol leicht, in wasserfreiem Aether sehr schwer (1 g in 234 cc [Külz]) löslich ist. Beim längeren Erhitzen auf 100° färbt sie sich gelblich; sie schmilzt bei 142° ohne Zersetzung (Külz). Ihre Formel ist nach v. Mering: $C_8H_{11}Cl_3O_7$, nach Külz $C_8H_{13}Cl_3O_7$; die Säure krystallisirt wasserfrei. Ihre Lösung reducirt beim Kochen alkalische Kupferlösung; sie ist linksdrehend. Das Kalisalz:



$C_8H_{10}KCl_3O_7$ (M.), $C_8H_{12}KCl_3O_7$ (K.)

1 v. Mering, Ztschr. f. physiol. Chemie. VI. S. 480.

2 Külz, Arch. f. d. ges. Physiologie. XXVIII. S. 506.

3 Nach Tomaszewicz (Arch. f. d. ges. Physiologie. IX. S. 35) enthält der Harn nach Eingabe von Chloral kleine Mengen davon; Fubini (Moleschott's Unters. z. Naturl. XIII. S. 5) fand in den ersten 5 Stunden nach der Chloroformnarkose deutliche Spuren von Chloroform im Harn, nach 14 Stunden nicht mehr.

krystallisirt in langen, seideglänzenden, dünnen, biegsamen Nadeln, die beim Trocknen ihre krystallinische Structur verlieren; das Natronsalz krystallisirt aus Aetheralkohol in wasserfreien, schneeweissen, atlasglänzenden Blättchen, zeigt keine Birotation, $[\alpha]j = -65.2^{0}$ (K.). Wird die Säure (oder ein Alkalisalz derselben) mit Salz- oder Schwefelsäure (7 %) 2—3 Stunden lang am Rückflusskühler gekocht und dann destillirt, so gehen mit dem Wasser Oeltropfen von Trichloräthylalkohol über, welcher bei 151° siedet, leicht flüchtig ist, sich leicht in Alkohol und Aether löst, und beim Kochen alkalische Kupferlösung reducirt; in einer Kältemischung krystallisirt derselbe (M.). Das andere Spaltungsproduct ist in der rückständigen Flüssigkeit enthalten; diese wird mit kohlensaurem Bleioxyd neutralisirt, filtrirt, eingedampft, mit Alkohol gefällt, der beim Stehen allmählich krystallisirende Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zersetzt, und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand erstarrte allmählich krystallinisch und erwies sich als identisch mit der Glykuronsäure von SCHMIEDEBERG und MEYER.

Bezüglich der Zusammensetzung der Urochloralsäure und ihrer Salze möge noch bemerkt werden, dass die Resultate der Analysen besser mit der Formel $C_8H_{13}Cl_3O_7$, resp. $C_8H_{12}Cl_3O_7R^1$ von KÜLZ übereinstimmen, als mit der um 2 At. Wasserstoff ärmeren Formel von v. MERING. Dagegen lässt sich die Spaltung der Urochloralsäure in Trichloräthylalkohol und Glykuronsäure nur durch die Formel v. MERING's erklären:



$$C_8H_{11}Cl_3O_7 + H_2O = CCl_3 \cdot CH_2 \cdot OH + C_6H_{10}O_7.$$

Urochloralsäure — Trichloräthylalkohol — Glykuronsäure

KÜLZ hält dem entgegen, dass die Zusammensetzung der Glykuronsäure noch nicht endgültig festgestellt sei, und dass derselben möglicherweise die Formel $C_6H_{12}O_7$ zukomme; die Spaltung der Urochloralsäure würde alsdann unter Zugrundelegung seiner Formel für dieselbe nach folgender Gleichung verlaufen:



$$C_8H_{13}Cl_3O_7 + H_2O = CCl_3 \cdot CH_2 \cdot OH + C_6H_{12}O_7.$$

Bezüglich der Bildung der Urochloralsäure im Organismus hebt v. MERING hervor, dass dabei (und auch bei der der Urobutylchloralsäure) ein Reductionsprocess mit im Spiele sei, durch welchen das Trichloräthylidenglykol (Chloralhydrat: $CCl_3 \cdot CH(OH)_2$) in den Trichloräthylalkohol übergeführt werde, während bei der Bildung der Camphoglykuronsäure eine Oxydation des Camphers zu Campherol stattfindet.

Die Ausscheidung der Urochloralsäure beginnt nach KÜLZ 1½ Stunden nach der Eingabe des Chloralhydrates und ist nach

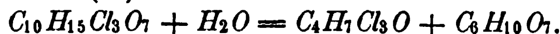
17—20 Stunden beendet. Die Urochloralsäure und ihre Salze gehen, in den Magen eingeführt, zum grossen Theil unverändert in den Harn über; sie besitzen keinerlei hypnotische Wirkung.

D) Urobutylchloralsäure.

Butylchloralhydrat verhält sich im Organismus ganz ähnlich wie das gewöhnliche Chloralhydrat; nach Eingabe desselben erscheint im Harn Urobutylchloralsäure (v. MERING, KÜLZ[1]), doch wird es von Hunden schlechter vertragen. Die Säure wird wie die Urochloralsäure aus dem Harn abgeschieden; sie krystallisirt in seideglänzenden, strahlenförmig gruppirten Nadeln, löst sich leicht in Wasser, Alkohol und Aether, ist linksdrehend, und reducirt alkalische Kupferlösung beim Kochen nicht, wohl aber nach dem Kochen mit verdünnten Säuren; sie verhält sich demnach ähnlich wie die Camphoglykuronsäure. Ihr Kalisalz krystallisirt sehr schön; auch das Silbersalz ist krystallinisch. Ihre Formel ist nach

v. MERING: $C_{10}H_{15}Cl_3O_7$, nach KÜLZ: $C_{10}H_{17}Cl_3O_7$;

beim Kochen mit Säuren spaltet sie sich in Glykuronsäure und Trichlorbutylalkohol (M.):



$$C_{10}H_{15}Cl_3O_7 + H_2O = \underset{\text{Trichlorbutylalkohol}}{C_4H_7Cl_3O} + C_6H_{10}O_7.$$

E) Chinaethonsäure.

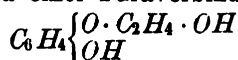
Diese Säure, welche KOSSEL[2] im Hundeharn nach Fütterung mit Phenetol (Phenylsäureäthyläther: $C_6H_5 \cdot O \cdot C_2H_5$) fand, ist höchstwahrscheinlich ebenfalls eine gepaarte Glykuronsäure. Zur Darstellung derselben wird der eingedampfte Harn mit Schwefelsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt; der nach dem Abdestilliren desselben bleibende Syrup erstarrt nach einigen Tagen zu Krystallwarzen, die aus Alkohol umkrystallisirt werden.

Die Chinaethonsäure: $C_{14}H_{18}O_9$, bildet eine lockere, leicht pulverisirbare, krystallinische Masse, welche in Wasser und Alkohol leicht, in Aether schwer löslich ist; sie ist linksdrehend, $[\alpha]_D =$ ca. —63°. Sie hält Kupferoxyd in alkalischer Lösung, reducirt aber dasselbe beim Kochen nicht. Das Kalisalz ist in Wasser sehr leicht, in Alkohol schwerer löslich; das Barytsalz krystallisirt schwierig; das Silbersalz: $C_{14}H_{17}AgO_9$ krystallisirt allmählich in kleinen weissen Nadeln aus, wenn man eine conc. Lösung des Kalisalzes mit überschüssigem salpetersaurem Silberoxyd fällt und schnell abfiltrirt.

---

1 v. MERING, KÜLZ a. a. O.
2 v. MERING, KOSSEL, Ztschr. f. physiol. Chemie. IV. S. 296.

Wird die Säure mit Salz- oder Schwefelsäure gekocht, so entsteht eine der Glykuronsäure SCHMIEDEBERG's nahe verwandte Säure, die in Alkohol nicht löslich ist, und alkalische Kupferlösung beim Kochen reducirt, und ein in Aether lösliches aromatisches Product, welches mit Braunstein und Schwefelsäure gekocht Chinon liefert. Beim Erhitzen der Chinaethonsäure mit schwach verdünnter Jodwasserstoffsäure auf 140° entsteht Hydrochinon. Das Phenetol wird im Organismus wahrscheinlich zu einer Paraverbindung:



$$C_6H_4\begin{cases}O \cdot C_2H_4 \cdot OH\\ OH\end{cases}$$

oxydirt, welche sich mit Glykuronsäure zur Chinaethonsäure vereinigt.

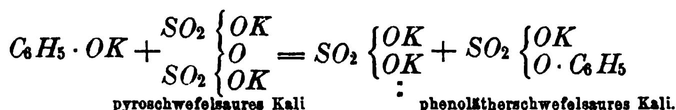
Anhang. Zu den Glykuronsäuren gehören vielleicht gewisse, noch nicht näher bekannte Substanzen mit stark reducirenden Eigenschaften, die bisweilen im Harn beobachtet worden sind. B. DEHMEL [1] fand eine solche im Harn einer Ziege, und E. SALKOWSKI [2] im Harn von mit Benzoësäure gefütterten Hunden. SALKOWSKI's Substanz war eine chlor- und stickstoffhaltige Säure, welche ebenso wenig wie ihr Barytsalz krystallisirt werden konnte; sie hielt Kupferoxyd in alkalischer Lösung, reducirte es aber nur schwach, gab jedoch mit ammoniakalischer Silberlösung beim Kochen einen schönen Silberspiegel. Auch die von HAAS [3] im normalen Harn gefundene linksdrehende Substanz ist vielleicht eine Glykuronsäure.

III. Mit Schwefelsäure gepaarte Säuren.

Das Vorkommen gepaarter Schwefelsäuren oder Aetherschwefelsäuren neben gewöhnlicher Schwefelsäure im normalen Harn wurde zuerst von E. BAUMANN [4] nachgewiesen, welcher fand, dass namentlich der Pflanzenfresserharn reich an solchen Säuren ist, als deren Zersetzungsproducte Phenol, Brenzcatechin und Indigo anzusprechen sind. Diese Säuren entsprechen hinsichtlich ihrer Constitution vollständig den Aetherschwefelsäuren, welche durch Einwirkung von Schwefelsäurehydrat auf die Alkohole der fetten Säuren entstehen; wie diese zerfallen sie im freien Zustande leicht in Schwefelsäure und ein Phenol, sie entstehen aber nicht wie jene unmittelbar beim Zusammenbringen dieser Componenten. Dagegen gelangte BAUMANN zur Synthese dieser Säuren auf demselben Wege wie DRECHSEL zu derjenigen der Aetherschwefelsäure, durch Einwirkung von Phenolkalium auf pyroschwefelsaures Kali:

---

1 B. DEHMEL, Landwirthsch. Versuchsst. XXIV. S. 43.
2 E. SALKOWSKI, Ztschr. f. physiol. Chemie. IV. S. 135.
3 HAAS, Med. Centralbl. 1876. S. 149.
4 E. BAUMANN, Arch. f. d. ges. Physiol. XII. S. 69; Ber. d. deutsch. chem. Ges. IX. S. 54.



$$C_6H_5 \cdot OK + \begin{matrix} SO_2 \\ \\ SO_2 \end{matrix} \begin{cases} OK \\ O \\ OK \end{cases} = SO_2 \begin{cases} OK \\ OK \end{cases} + SO_2 \begin{cases} OK \\ O \cdot C_6H_5 \end{cases}$$

pyroschwefelsaures Kali   phenolätherschwefelsaures Kali.

Durch die weiteren Arbeiten von BAUMANN und vielen Anderen ergab sich ferner, dass eine ausserordentlich grosse Anzahl aromatischer Verbindungen beim Durchgang durch den Organismus mit Schwefelsäure gepaart werden, wobei die Gesetzmässigkeit herrscht, dass entweder die eingeführte Substanz bereits ein „Phenolhydroxyl" enthalten (d. h. ein unmittelbar mit dem aromatischen Kern C_6 verbundenes Hydroxyl OH), oder dass innerhalb des Organismus ein solches durch Oxydation erzeugt werden muss. Ist ersteres nicht der Fall, und kann die zweite Bedingung nicht erfüllt werden, so tritt auch die Bildung einer Aetherschwefelsäure nicht ein. Ueber die Reactionen, durch welche diese Oxydationen und Synthesen bewirkt werden, ist noch Nichts bekannt; bezüglich der Oxydationen hat HOPPE-SEYLER[1] die Ansicht ausgesprochen, dass dieselben nicht durch Ozon, sondern durch den sog. activen Sauerstoff hervorgebracht würden, welcher bei der Spaltung gewöhnlicher Sauerstoffmoleküle (O_2) durch stark reducirende Substanzen erzeugt wird. Benzol wird, wie derselbe fand, bei Gegenwart von Wasser und Palladiumwasserstoff durch Schütteln mit Luft unter Bildung verschiedener Producte oxydirt, unter denen sich auch Phenol befindet.

Von den vielen gepaarten Schwefelsäuren, welche im Organismus gebildet werden, sind nur einige genauer untersucht worden; in den meisten Fällen hat man sich damit begnügt nachzuweisen, dass nach der Eingabe der betreffenden Substanz die Menge der sog. freien (d. h. nicht gepaarten) Schwefelsäure abnahm, diejenige der gepaarten Schwefelsäure dagegen zunahm. Dieser Nachweis beruht auf der Thatsache, dass die gepaarten Schwefelsäuren durch Essigsäure nicht aus ihren Salzen abgeschieden, und desshalb auch beim Erwärmen einer solchen Lösung nicht zersetzt werden; ist zugleich gewöhnliche Schwefelsäure vorhanden, so wird diese allein durch Chlorbaryum ausgefällt. Wird alsdann das Filtrat vom schwefelsauren Baryt mit Salzsäure versetzt und erwärmt, so werden die gepaarten Schwefelsäuren frei gemacht und zersetzen sich in Phenole und gewöhnliche Schwefelsäure, die durch Chlorbaryum gefällt wird. Bezeichnet man die Menge der „freien" Schwefelsäure im Harn mit A, diejenige der „gepaarten" mit B, so zeigt es sich, dass der Quo-

1 HOPPE-SEYLER, Ztschr. f. physiol. Chemie. II. S. 22; Ber. d. deutsch. chem. Ges. XII. S. 1551; Physiol. Chemie. S. 127 u. 983.

tient $Q = \frac{A}{B}$ auch unter normalen Verhältnissen keine constante Grösse ist, sondern beträchtlich schwankt; für das Pferd fanden ihn BAUMANN und HERTER[1] zu 0.3—0.7, für den Hund bei reiner Fleischkost zu 6.5—37.4, und für den Menschen zu 4.2—27.0, wonach also der Pferdeharn am reichsten an gepaarten Schwefelsäuren sich darstellt. Folgende Tabelle enthält eine übersichtliche Zusammenstellung derjenigen Substanzen, welche im Harn als gepaarte Schwefelsäuren wiedererscheinen (s. bes. BAUMANN und HERTER a. a. O.):

Substanz	erscheint im Harn als
1) Einatomige Phenole:	
Phenol: $C_6H_5 \cdot OH$	Phenolschwefelsäure (auch Hydrochinonschwefelsäure, BAUMANN u. PREUSSE[2])
Kresol: $C_6H_4\begin{cases}OH\\CH_3\end{cases}$	Kresolschwefelsäure.
Parakresol: $C_6H_4\begin{cases}OH\\CH_3\end{cases}$	gep. Schwefelsäure, z. Th. Paraoxybenzoësäure } (PREUSSE[3])
	Hydrotoluchinonschwefelsäure } (PREUSSE[3])
Orthokresol: „ „ Metakresol: „ „	gep. Schwefelsäure (keine Oxybenzoësäure und kein Hydrotoluchinon. } (PREUSSE[3])
Thymol: $C_6H_3\begin{cases}OH\\CH_3\\C_3H_7\end{cases}$	Thymolschwefelsäure.
β-Naphtol: $C_{10}H_7(OH)$	β-Naphtolschwefelsäure (J. MAUTHNER[4])
2) Zweiatomige Phenole:	
Brenzcatechin: $C_6H_4\begin{cases}OH\\OH\end{cases}$	Brenzcatechinschwefelsäure.
Resorcin: „ „	Resorcinschwefelsäure (bringt A zum Verschwinden).
Hydrochinon: „ „	Hydrochinonschwefelsäure.
Methylhydrochinon: $C_6H_4\begin{cases}OCH_3\\OH\end{cases}$	gep. Schwefelsäure (nach Genuss von Arbutin, v. MERING).
Orcin: $C_6H_3\begin{cases}OH\\OH\\CH_3\end{cases}$	gep. Schwefelsäure.
3) Dreiatomige Phenole:	
Pyrogallol: $C_6H_3(OH)_3$	Pyrogallolschwefelsäure, z. Th. unverändert.
4) Substituirte Phenole:	
Tribromphenol: $C_6H_2Br_3 \cdot OH$	Tribromphenolschwefelsäure.
Orthonitrophenol: $C_6H_4(NO_2) \cdot OH$	gep. Schwefelsäure (z. Th.).
Pikrinsäure: $C_6H_2(NO_2)_3 \cdot OH$	nicht sicher ermittelt.
Paraamidophenol: $C_6H_4(NH_2) \cdot OH$	B erheblich vermehrt.

1 BAUMANN u. HERTER, Ztschr. f. physiol. Chemie. I. S. 244.
2 BAUMANN u. PREUSSE, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1879. S. 245.
3 PREUSSE, Ztschr. f. physiol. Chemie. V. S. 57.
4 J. MAUTHNER, Wiener med. Jahrb. 1881. S. 201.

Substanz	erscheint im Harn als
5) Aromatische Oxysäuren:	
Salicylsäure: $C_6H_4(OH)\cdot CO\cdot OH$	gep. Schwefelsäure nicht nachweisbar.
Salicylamid: $C_6H_4(OH)\cdot CO\cdot NH_2$	gep. Schwefelsäure.
Gaultheriaöl: $C_6H_4(OH)\cdot CO\cdot O\cdot CH_3$	„ „ „
Oxybenzoësäure: $C_6H_4(OH)\cdot CO\cdot OH$	„ „ „
Paroxybenzoësäure: „ „ „ „	„ „ „, ein ganz kleiner Theil als Phenolschwefelsäure.
Protocatechusäure: $C_6H_3(OH)_2\cdot CO\cdot OH$	„ „ „, z. Theil unverändert, z. Th. Brenzcatechinschwefelsäure (PREUSSE[1]).
Vanillin: $C_6H_3\begin{cases}(OH)\cdot CO\cdot H\\ O\cdot CH_3\end{cases}$	grösstentheils als gep. Schwefelsäure der Vanillinsäure, Spuren unverändert. (PREUSSE[2])
Vanillinsäure: $C_6H_3\begin{cases}OH\\ O\cdot CH_3\end{cases}\cdot CO\cdot OH$	gep. Schwefelsäure, in geringer Menge auch unverändert. (PREUSSE[2])
Tyrosin: $C_6H_4\begin{cases}OH\\ CH_2\cdot C\begin{pmatrix}H\\ H_2N\end{pmatrix}\cdot CO\cdot OH\end{cases}$ (Paroxyphenyl-α-amidopropionsäure)	Phenolschwefelsäure, Tyrosin im Harn nicht nachweisbar (BRIEGER[3]).
Salicin: $C_{13}H_{18}O_7$	vermuthlich als gep. Schwefelsäure.
6) Aromatische Kohlenwasserstoffe:	
Benzol: C_6H_6	Phenol-, (Brenzcatechin- und Hydrochinon- (NENCKI u. GIACOSA[4]) Schwefelsäure.
Isopropylbenzol: $C_6H_5\cdot CH\begin{cases}CH_3\\ CH_3\end{cases}$	gep. Schwefelsäure (Oxycumol? N. u. G.).
Butylbenzole: $C_6H_5\cdot C_4H_9$	„ „ „ (N. u. G.)
Naphtalin: $C_{10}H_8$	„ „ „ (Harn mit HCl destillirt giebt Naphtalin, aber keine Spur Naphtol).
7) Substituirte Kohlenwasserstoffe:	
Brombenzol: C_6H_5Br	Bromphenolschwefelsäure (BAUMANN und PREUSSE[5]).
Chlorbenzol: C_6H_5Cl	Chlorphenolschwefelsäure (JAFFÉ[6]).
Amidophenol (Anilin): $C_6H_5\cdot NH_2$	wahrscheinlich als Amidophenolschwefelsäure (SCHMIEDEBERG).
Dimethylanilin: $C_6H_5\cdot N(CH_3)_2$	gep. Schwefelsäure.
Indol: C_8H_7N	Indoxylschwefelsäure (Indican).
Skatol: C_9H_9N	Skatoxylschwefelsäure.

Toluol, Ortho- und Parabromtoluol, Aethylbenzol, Normalpropylbenzol; Terpentinöl; Benzoësäure, Benzamid, Tannin; Paratoluidin, Azobenzol, Nitrobenzol, Rosanilin geben keinen Anlass zum Auftreten gepaarter Schwefelsäure im Harn.

1 PREUSSE, Ztschr. f. physiol. Chemie. II. S. 329.
2 Derselbe, Ebenda. IV. S. 209.
3 BRIEGER, Ebenda. II. S. 241.
4 NENCKI u. GIACOSA, Ebenda IV. 325.
5 BAUMANN u. PREUSSE, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XII. S. 806.
6 JAFFÉ, Ebenda. XII. S. 1092.

Von den vielen beobachteten Aetherschwefelsäuren sind nur die folgenden näher untersucht worden.

A) Phenolätherschwefelsäure: $C_6H_5 \cdot O \cdot SO_2 \cdot OH$.

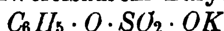
Die Phenolätherschwefelsäure findet sich nach BAUMANN[1] im normalen Harn des Menschen (0.121—0.174 g gepaarte Schwefelsäure[2] in 1 l), des Hundes (0.042—0.084 g bei gemischtem Fressen, 0.092—0.168 g bei reiner Fleischkost), des Kaninchens (0.235 g), des Pferdes (0.98—2.335 g); J. MUNK[3] erhielt aus menschlichem Harn (bei Fleischdiät) nur Spuren von Phenol, aus Pferdeharn 0.913 g Phenol vom Liter. Der Harn von Hühnern und Fröschen enthält nach CHRISTIANI[4] normal kein Phenol. Ganz bedeutend wird aber die Menge der Phenolätherschwefelsäure gesteigert nach Einverleibung von Phenol, sei es in den Magen, sei es durch Einpinselung auf die Haut; unter solchen Umständen kann die sog. freie Schwefelsäure des Harns vollständig fehlen. Das eingeführte Phenol wird hierbei zum Theil oxydirt, denn J. MUNK[5] fand beim Pferde nur 45.8 % unter gewöhnlichen Umständen wieder, und 58.8 % nach gleichzeitiger Eingabe von soviel Salzsäure, dass der Harn sauer wurde. Auch andere Forscher, wie TAUBER[6], SCHAFFER[7], AUERBACH[8] kamen beim Hunde und Menschen zu ähnlichen Resultaten; kleine Mengen Phenol können ganz verschwinden, und ein Theil des Phenols wird nach BAUMANN und PREUSSE[9] dabei zu Hydrochinon oxydirt.

Zur Darstellung des phenolätherschwefelsauren Kalis kann man Pferdeharn bis zum Syrup verdampfen, diesen mit Weingeist ausziehen, wiederum zum Syrup verdampfen und bei Winterkälte einige Tage stehen lassen; das Salz krystallisirt dann in Blättchen aus, welche abgesaugt und oft aus starkem Weingeist umkrystallisirt werden. So erhält man das Salz nur sehr schwer rein, es enthält immer etwas kresolschwefelsaures Kali. Leichter lässt sich dasselbe vollkommen rein auf synthetischem Wege darstellen, indem man 100 g Phenol mit 60 g Kalihydrat und 80—90 g Wasser zusammenbringt, in die auf 60—70° erkaltete Mischung 125 g feingepulvertes pyro-

1 BAUMANN, Arch. f. d. ges. Physiologie. XIII. S. 285.
2 Hauptsächlich Phenol-, Brenzcatechinschwefelsäure und Indican.
3 J. MUNK, Arch. f. d. ges. Physiologie. XII. S. 142.
4 CHRISTIANI, Ztschr. f. physiol. Chemie. II. S. 273.
5 J. MUNK, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881. S. 460.
6 TAUBER, Ztschr. f. physiol. Chemie. II. S. 366.
7 SCHAFFER, Journ. f. pract. Chemie. (2) XVIII. S. 282.
8 AUERBACH, Arch. f. pathol. Anat. LXXVII. S. 226.
9 BAUMANN u. PREUSSE, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1879. S. 245.

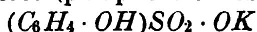
schwefelsaures Kali ($K_2S_2O_7$) allmählich einträgt und das Ganze unter öfterem Umschütteln 8—10 Stunden lang auf dieser Temperatur erhält. Dann wird mit siedendem 95 % Alkohol extrahirt und heiss filtrirt; beim Erkalten scheidet sich das Salz in glänzenden Blättchen aus, die noch ein paar Mal umkrystallisirt werden (BAUMANN).

Die freie Phenolschwefelsäure ist äusserst unbeständig, genau wie die Aetherschwefelsäure; sie zerfällt schnell in Phenol und Schwefelsäure. Ihre Salze geben mit Chlorbaryum keinen Niederschlag, auch nicht auf Zusatz von Essigsäure; werden sie aber mit etwas Salzsäure erhitzt, so entsteht dann durch Chlorbaryum ein Niederschlag von schwefelsaurem Baryt. Das Kalisalz:



$$C_6H_5 \cdot O \cdot SO_2 \cdot OK$$

krystallisirt wasserfrei in kleinen, glänzenden Blättchen; es löst sich leicht in Wasser (1 : 7), kaum in absolutem Alkohol, leichter in kochendem Weingeist; seine Lösung fluorescirt nicht (das unreine Salz aus Harn fluorescirt schön blau). Mit Eisenchlorid färbt es sich nicht; wird es aber im zugeschmolzenen Rohr auf 170—180 ° erhitzt, so geht es in ein isomeres (paraphenolsulfosaures) Salz:



$$(C_6H_4 \cdot OH)SO_2 \cdot OK$$

über, welches sich mit Eisenchlorid blauviolett färbt. Es ist nicht giftig, wird durch Pankreasfäulniss nicht zersetzt und geht nach der Einverleibung fast vollständig in den Harn über.

Die unter normalen Umständen im Harn auftretende Phenolschwefelsäure stammt von der Eiweissfäulniss im Darmkanale her; wird diese durch Kothanstauung (Darmverschluss) gesteigert, so erscheint auch eine grössere Menge Phenolschwefelsäure und Indican im Harn (E. SALKOWSKI[1]). Dass der Harn bei der Destillation (mit Salzsäure) Phenol liefert, hatte zuerst STÄDELER[2] beobachtet, welcher (im Kuhharn) daneben noch Taurylsäure (Parakresol), Damol- und Damalursäure fand; ob letztere beiden, nur wenig untersuchten Säuren unmittelbar oder auch als gepaarte Verbindungen im Harn enthalten sind, ist noch nicht bekannt.



B) Kresolschwefelsäuren: $C_6H_4\begin{cases} CH_3 \\ O \cdot SO_2 \cdot OH \end{cases}$

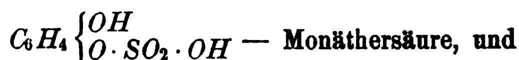
Im Pferdeharn finden sich 3 isomere Kresolschwefelsäuren, welche bei der Zersetzung mit Salzsäure Para-, Ortho- und Metakresol geben; die dem ersteren entsprechende Säure ist in grösster Menge

1 E. SALKOWSKI, Ber. d. deutsch. chem. Ges. IX. S. 1595.
2 STÄDELER, Ann. d. Chemie u. Pharm. LXXVII. S. 17.

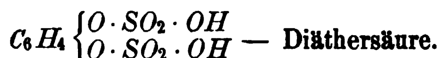
vorhanden, die letzte nur in Spuren (BAUMANN[1], PREUSSE[2]). Das kresolschwefelsaure Kali gleicht ganz dem phenolschwefelsauren Salz und kann wie dieses synthetisch dargestellt werden; bei 150—160° geht es in ein kresolsulfosaures Salz ($C_6H_3[OH][CH_3]\cdot SO_2\cdot OK$) über, welches sich mit Eisenchlorid intensiv bläut. Die drei isomeren Kresole verhalten sich bei der Einführung in den Organismus verschieden (s. o. die Tabelle).

C) Dioxybenzolschwefelsäuren.

Die drei isomeren Dioxybenzole vermögen sämmtlich Aetherschwefelsäuren zu erzeugen, und zwar theoretisch jedes zwei:



$$C_6H_4\begin{cases}OH\\ O\cdot SO_2\cdot OH\end{cases} \text{— Monäthersäure, und}$$



$$C_6H_4\begin{cases}O\cdot SO_2\cdot OH\\ O\cdot SO_2\cdot OH\end{cases} \text{— Diäthersäure.}$$

a) Resorcinschwefelsäuren. Man trägt nach BAUMANN[3] 20 Th. Resorcin in eine Lösung von 20 Th. Kalihydrat in 25 Th. Wasser, lässt etwas erkalten, fügt allmählich 45 Th. pyroschwefelsaures Kali hinzu und lässt unter häufigem Umschütteln ca. 6 Stunden lang stehen. Dann wird das Ganze mit 2 Vol. 90 % Alkohol extrahirt; das Filtrat mit dem gleichen Volum absoluten Alkohols versetzt lässt nach einiger Zeit das diätherschwefelsaure Salz auskrystallisiren, welches durch Lösen in Wasser, Entfärben mit Bleizucker, Entbleien des Filtrats mit Schwefelwasserstoff, Eindampfen und Fällen mit Alkohol gereinigt wird; die ursprüngliche Mutterlauge des rohen Salzes enthält das monätherschwefelsaure Salz, welches durch annäherndes Neutralisiren der Flüssigkeit, Eindampfen, und Umkrystallisiren der erhaltenen Krystalle aus kochendem Alkohol gereinigt wird.

Das resorcindiätherschwefelsaure Kali:



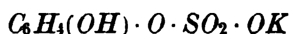
$$C_6H_4(O\cdot SO_2\cdot OK)_2$$

krystallisirt wasserfrei in farblosen feinen Nadeln, die in Wasser leicht, in Alkohol nicht löslich sind; mit Eisenchlorid geben sie keine Färbung, durch Erhitzen auf 160° werden sie in ein resorcinsulfosaures Salz umgewandelt. Dieses Salz findet sich nach Eingabe von 2—3 g Resorcin im Hundeharn.

---

1 BAUMANN, Ber. d. deutsch. chem. Ges. IX. S. 1389 u. 1715.
2 PREUSSE, Ztschr. f. physiol. Chemie. II. S. 355.
3 BAUMANN, Ztschr. f. physiol. Chemie. II. S. 333.

Das resorcinmonätherschwefelsaure Kali:



krystallisirt wasserfrei in dünnen farblosen Tafeln, die in Wasser leicht, in Alkohol schwer löslich sind. Ihre wässrige Lösung zersetzt sich leicht, wird durch Eisenchlorid violett gefärbt; bei 150 bis 160° geht es in ein sulfosaures Salz über.

b) Die Aethersäuren des Brenzcatechins werden auf dieselbe Weise erhalten; sie finden sich im Pferdeharn (BAUMANN[2]), im menschlichen (normal? J. MÜLLER[3]). Jeder Harn, welcher Brenzcatechin enthält, färbt sich beim Stehen an der Luft von oben her dunkel, welche Eigenschaft früher auf die Anwesenheit von „Alkapton" bebezogen wurde (BÖDEKER).

Das brenzcatechindiätherschwefelsaure Kali ist ein weisses, in Wasser leicht, in Alkohol unlösliches Krystallpulver, dessen wässrige Lösung durch Eisenchlorid nicht gefärbt wird.

Das brenzcatechinmonätherschwefelsaure Kali krystallisirt aus Alkohol in glänzenden, in Wasser leicht löslichen Blättchen, deren wässrige Lösung sich mit Eisenchlorid violett färbt.

c) Mit Hydrochinon wurde nur das monätherschwefelsaure Kali erhalten, welches in rhombischen Tafeln krystallisirt.

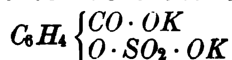
D) Pyrogallolmonaetherschwefelsäure: $C_6H_3(OH)_2 \cdot O \cdot SO_2 \cdot OH$.

In ganz ähnlicher Weise wie oben angegeben erhielt BAUMANN (a. a. O.) das pyrogallolmonätherschwefelsaure Kali in farblosen Nadeln, die in Wasser sehr leicht, in Alkohol schwer löslich sind; die wässrige Lösung giebt mit Eisenchlorid eine sattgrüne Färbung, die durch eine Spur Alkali blau, durch mehr rothviolett wird.

E) Aetherschwefelsäuren der Oxybenzoësäuren.

Jede der drei isomeren Oxybenzoësäuren: $C_6H_4(OH) \cdot CO \cdot OH$ giebt eine Aetherschwefelsäure.

a) Das salicylätherschwefelsaure Kali:



wird nach BAUMANN (a. a. O.) auf die oben beschriebene Art und Weise erhalten; es krystallisirt wasserfrei in fast farblosen, in Wasser leicht, in Alkohol nicht löslichen Spiessen; nach Eingabe von Salicylsäure konnte es im Harn von Kaninchen nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

1 BAUMANN, Arch. f. d. ges. Physiologie. XII. S. 63.
2 J. MÜLLER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VI. S. 1526.

b) Metoxybenzoëschwefelsaures Kali krystallisirt aus Alkohol auf Zusatz von Aether in farblosen, an feuchter Luft zerfliessenden Nadeln. Die Säure entsteht im Organismus des Menschen und des Hundes nach Genuss von Metoxybenzoësäure.

c) Das paroxybenzoëschwefelsaure Kali krystallisirt in glänzenden Blättchen und Tafeln; es findet sich im Harn nach Eingabe von Paroxybenzoësäure.

F) Indoxylschwefelsäure: $C_8H_7NSO_4$.

Das Indican des Harns ist nicht mit demjenigen der Pflanzen identisch, sondern eine Aetherschwefelsäure, die Indoxylschwefelsäure (BAUMANN[1]). Dieselbe findet sich namentlich reichlich im Harn der Pflanzenfresser, in kleinerer Menge auch bei Menschen und Hunden. Die Indicanausscheidung wird bedeutend gesteigert durch Einverleibung (per os oder subcutan) von Indol (JAFFÉ[2], FUDAKOWSKI, T. HERING, MASSON[3]); unter normalen Umständen ist das bei der Eiweissfäulniss im Darm gebildete Indol die Quelle des Indicans im Harn, und wenn diese unter pathologischen Bedingungen, wie Darmverschluss, gesteigert wird, so wird auch der Indicangehalt des Harns erhöht (E. SALKOWSKI[4], HEINEMANN[5]).

Zur Darstellung des Harnindicans wird ein kräftiger Hund (24 Kilo) mit Indol gefüttert (3—5 g pro die), der Harn zur Krystallisation verdampft, die Mutterlauge mit 90 % Alkohol ausgezogen, das Extract in der Kälte mit alkoholischer Oxalsäure ausgefällt, nach 10 Minuten filtrirt und das Filtrat sofort mit alkoholischer Kalilauge schwach alkalisch gemacht. Das Filtrat wird eingeengt, mit Aether gefällt, der syrupartige Niederschlag mit 96 % Alkohol extrahirt und mit Aether gefällt. Durch öftere Wiederholung dieser Operation erhält man endlich das indoxylschwefelsaure Kali: $C_8H_6KNSO_4$ rein in blendendweissen glänzenden Tafeln und Blättchen, die sich in Wasser leicht, in kaltem Alkohol sehr schwer, leichter in heissem lösen. Wird seine Lösung mit verdünnter Salzsäure erwärmt, so tritt ein fäculenter Geruch auf und ein öliger Körper (Indoxyl: C_8H_7NO, isomer mit Oxindol) scheidet sich ab, der aber schnell verharzt. Bei Luftzutritt, am besten bei Gegenwart von Eisenchlorid und Salzsäure, fällt sofort Indigo aus. Beim Erhitzen des trockenen Salzes

1 BAUMANN, Arch. f. d. ges. Physiol. XIII. S. 285.
2 JAFFÉ, KOPP, Jahresber. 1872. S. 942.
3 MASSON, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VII. S. 1593.
4 E. SALKOWSKI, Ebenda. IX. S. 138 u. 1595.
5 HEINEMANN, Med. Centralbl. XVIII. S. 879.

sublimirt Indigo; mit Barythydrat erhitzt liefert es Anilin. Eine Methode zur Indicanbestimmung im Harn hat JAFFÉ [1] angegeben.

Bemerkenswerth ist, dass das beschriebene Salz nach Fütterung mit Indigo nicht im Harn auftritt; Indigblau wird im Darm des Kaninchens (nicht des Hundes) zu Indigweiss reducirt und erscheint als indigweissschwefelsaures Salz im Harn, welches bei Hunden nach Fütterung mit Indigweiss auftritt (E. BAUMANN und F. TIEMANN [2]). Solcher Harn färbt sich mit Salzsäure versetzt und mit Luft geschüttelt blau. Das indigweissschwefelsaure Kali



$C_{16}H_{10}K_2N_2S_2O_8$

erhält man durch Eiwirkung von Indigweiss in alkalischer Lösung auf pyroschwefelsaures Kali bei Luftabschluss; seine Lösung mit Salzsäure versetzt und mit Luft geschüttelt scheidet sofort Indigo ab und unterscheidet sich dadurch wesentlich von dem indoxylschwefelsauren Salz.

Die Bildung der Indoxylschwefelsäure aus Indol im Organismus erfolgt in derselben Weise, wie die der Phenolschwefelsäure aus Benzol.

G) Skatoxylschwefelsäure.

Ganz analog dem Indol verhält sich im Organismus (Hund, Kaninchen) das Skatol: C_9H_9N. Dieser Körper bildet sich bei der Fäulniss von Gehirn (NENCKI [3]), verschiedenen Eiweissarten (BRIEGER [4]), und wurde zuerst in menschlichen Excrementen in geringer Menge aufgefunden (BRIEGER [5]). Wird dasselbe an Hunde verfüttert, so kann man aus dem Harn derselben auf dieselbe Weise, wie beim indoxylschwefelsauren Kali angegeben, ein krystallinisches Salz darstellen, welches beim Erhitzen violette Dämpfe entwickelt, und durch concentrirte Salzsäure in wässriger Lösung roth gefärbt wird; beim Kochen der angesäuerten Lösung mit Chlorbaryum scheidet sich schwefelsaurer Baryt aus (BRIEGER [4]).

IV. Mit Cystin gepaarte Säuren.

A) Bromphenylmercaptursäure: $C_{11}H_{12}BrNSO_3$.

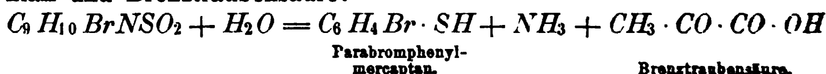
Wenn man Hunde oder Kaninchen mit Brombenzol: C_6H_5Br füttert, so wird der Harn stark links drehend und reducirt beim Kochen alkalische Kupferlösung; ausser dieser linksdrehenden Substanz (als deren Spaltungsproduct vermuthlich die Bromphenylmer-

1 JAFFÉ, Arch. f. d. ges. Physiol. III. S. 448.
2 E. BAUMANN u. F. TIEMANN, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XIII. S. 408.
3 NENCKI, Ztschr. f. physiol. Chemie. IV. S. 371.
4 BRIEGER, Ebenda. IV. S. 414.
5 Derselbe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. X. S. 1027.

captursäure zu betrachten ist) enthält der Harn noch eine brom-, schwefel- und stickstoffhaltige, in feinen verfilzten Nadeln krystallisirende Substanz, ferner Bromphenole und Bromhydrochinon als Aetherschwefelsäuren (Baumann und Preusse[1], Jaffé[2]). Zur Darstellung der Bromphenylmercaptursäure werden kräftige ausgewachsene Hunde täglich mit 3—5 g Brombenzol gefüttert, was sie meist lange vertragen; der Harn wird mit $^1/_{20}$ Vol. Bleizuckerlösung gefällt, filtrirt, mit $^1/_{10}$ Vol. concentrirter Salzsäure versetzt und 8 bis 10 Tage stehen gelassen, wodurch die linksdrehende Substanz (eine gepaarte Glykuronsäure?) zersetzt wird und die rohe Säure sich ausscheidet. Durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle wird sie gereinigt.

Die Bromphenylmercaptursäure: $C_{11}H_{12}BrNSO_3$ krystallisirt in zolllangen, farblosen Nadeln und Spiessen, welche in 70 Th. kochendem Wasser löslich, in kaltem und in Aether fast gar nicht, in Alkohol ziemlich leicht löslich sind. Die alkoholische Lösung ist schwach linksdrehend, die alkalische schwach rechtsdrehend, ähnlich der Asparaginsäure (Baumann[3]). Die Säure schmilzt bei 152 bis 153°, in höherer Temperatur zersetzt sie sich. In concentrirter Salzsäure ist sie leichter löslich als in Wasser, krystallisirt aber aus der heissen Lösung unverändert aus; die Lösung in concentrirter Schwefelsäure färbt sich beim Erhitzen unter Entwicklung von schwefliger Säure schön blau, wird aber auf Zusatz von Wasser oder Alkohol farblos. Ihre Salze mit Ammoniak, Baryt und Magnesia krystallisiren gut, diejenigen mit Kupfer, Blei, Silber, Quecksilber und Eisenoxyd sind unlöslich.

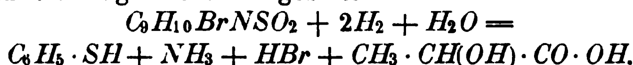
Beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure wird die Säure in Essigsäure und Bromphenylcystin: $C_9H_{10}BrNSO_2$ gespalten; letzteres bildet kleine glänzende Nadeln und Blättchen, die in Wasser, Weingeist und Aether fast gar nicht, in heissem Wasser sehr schwer, in siedendem 60proc. Weingeist etwas leichter löslich sind. Schmilzt bei 180—182° unter Zersetzung. Es verbindet sich mit Säuren und Basen; das salzsaure Salz bildet zolllange, dicke Nadeln, die durch Wasser zersetzt werden. Mit Alkalien gekocht liefert es (wie auch die Bromphenylmercaptursäure) Parabromphenylmercaptan, Ammoniak und Brenztraubensäure:



$$C_9H_{10}BrNSO_2 + H_2O = \underset{\text{Parabromphenylmercaptan.}}{C_6H_4Br \cdot SH} + NH_3 + \underset{\text{Brenztraubensäure.}}{CH_3 \cdot CO \cdot CO \cdot OH}$$

1 Baumann u. Preusse, Ztschr. f. physiol. Chemie. V. S. 309.
2 Jaffé, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XII. S. 1092.
3 Baumann, Ebenda. XV. S. 1731.

Mit Natriumamalgam auf dem Wasserbade erwärmt wird unter Elimination des Broms Phenylmercaptan, Ammoniak, Bromwasserstoff und Gährungsmilchsäure gebildet:



$$C_9H_{10}BrNSO_2 + 2H_2 + H_2O =$$
$$C_6H_5 \cdot SH + NH_3 + HBr + CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CO \cdot OH.$$

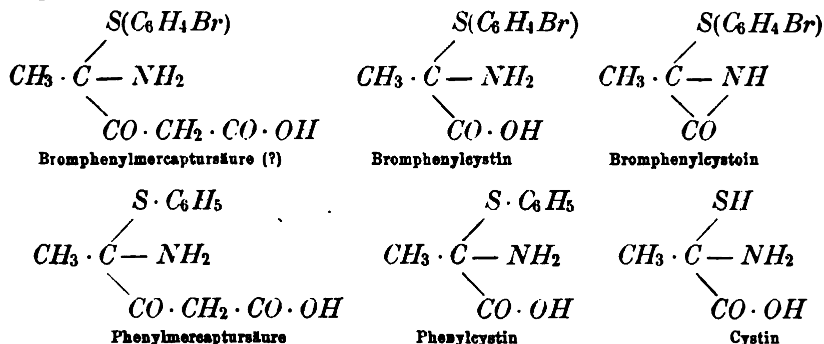
Mit Essigsäureanhydrid erhitzt verliert es Wasser und geht in Bromphenylcystoïn: C_9H_8BrNSO über, welches weisse, in Wasser fast gar nicht lösliche Nadeln bildet; Schmelzpunkt 152 bis 153°.

Wird Bromphenylmercaptursäure mit Natriumamalgam behandelt, so geht sie in Phenylmercaptursäure: $C_{11}H_{13}NSO_3$ über, welche in glänzenden Tetraedern und Octaedern krystallisirt, in kaltem Wasser schwer, in heissem und in Alkohol leichter löslich ist und bei 142—143° schmilzt. Ihre alkoholische Lösung dreht schwach links, ihre alkalische schwach rechts, während das Bromphenylcystin und das Phenylcystin in alkalischer Lösung schwach linksdrehend sind (Baumann[1]). Das Barytsalz der Phenylmercaptursäure krystallisirt in Nadeln; das Silbersalz fällt amorph aus, wandelt sich aber in glänzende Blättchen um. Mit Säuren gekocht spaltet sich die Säure analog der gebromten Säure in Essigsäure und Phenylcystin: $C_9H_{11}NSO_2$, welches ganz wie Cystin in regelmässigen, sechsseitigen Täfelchen krystallisirt, die in kaltem Wasser schwer, in heissem leichter löslich sind. Mit Alkalien gekocht zerfällt dasselbe in Phenylmercaptan, Ammoniak und Brenztraubensäure:



$$C_9H_{11}NSO_2 + H_2O = C_6H_5 \cdot SH + NH_3 + CH_3 \cdot CO \cdot CO \cdot CH.$$

Die gegenseitigen Beziehungen dieser Körper lassen sich durch folgende Formeln veranschaulichen:



Bromphenylmercaptursäure (?) — Bromphenylcystin — Bromphenylcystoin

Phenylmercaptursäure — Phenylcystin — Cystin

Die Brenztraubensäure entsteht aus diesen Körpern (auch aus Cystin selbst, Baumann), indem die Atomcomplexe $S \cdot C_6H_5$ u. s w.

---

1 Baumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XV. S. 1731.

und NH_2 mit je 1 At. Wasserstoff verbunden austreten und zusammen durch 1 At. O substituirt werden, und aus der Brenztraubensäure wird durch Natriumamalgam in wässriger Lösung die Gährungsmilchsäure erzeugt.

B) Chlorphenylmercaptursäure: $C_{11}H_{12}ClNSO_3$

Der Harn, welcher nach Fütterung mit Chlorbenzol: C_6H_5Cl von Hunden entleert wird, enthält ganz ähnliche Producte, wie nach Eingabe von Brombenzol (JAFFÉ[1]). Wird derselbe wie oben angegeben behandelt, so erhält man die Chlorphenylmercaptursäure: $C_{11}H_{12}ClNSO_3$, welche sich in allen Stücken wie die entsprechende Bromsäure verhält. Sie krystallisirt aus Wasser oder Alkohol in farblosen Blättchen, bei langsamer Ausscheidung aus Aether in dünnen, wasserhellen, rhombischen Tafeln. Sie ist im Allgemeinen leichter löslich als die gebromte Säure; ihr Schmelzpunkt liegt bei 153—154°. Das Chlorphenylcystin: $C_9H_{10}ClNSO_2$ krystallisirt in Nadeln oder Blättchen, schmilzt bei 182—184°.

V. Mit Ornithin (Diamidovaleriansäure) gepaarte Säuren.

Ornithursäure: $C_{19}H_{20}N_2O_4$.

Während Benzoësäure im Organismus der Säugethiere in Hippursäure umgewandelt wird, geht sie in dem der Hühner in Ornithursäure über (JAFFÉ[2]). Zur Gewinnung derselben wird der Rückstand vom alkoholischen Extract der frischen Excremente mit Aether und verdünnter Schwefelsäure ausgeschüttelt, wobei ein Theil der Ornithursäure in Lösung geht, derselbe scheidet sich bei längerem Stehen der etwas eingeengten ätherischen Lösung krystallinisch aus. Der weitaus grösste Theil ist aber in dem in Aether unlöslichen Rückstande als schwarze, pechartige Masse enthalten, die allmählich krystallinisch wird; durch Lösen mit heissem Wasser und Ammoniak, Kochen mit Kalkmilch, Filtriren und Zusatz von etwas übermangansaurem Kali wird die Lösung entfärbt, und dann durch Salzsäure die Ornithursäure ausgeschieden; durch öfteres Umkrystallisiren aus heissem Alkohol wird sie ganz rein erhalten.

Die Ornithursäure: $C_5H_{10}(C_6H_5 \cdot CO)_2N_2O_2$ bildet kleine farblose Nadeln; sie ist in heissem Wasser äusserst schwer, in Aether fast gar nicht löslich, leichter in Essigäther oder Alkohol. Schmelzpunkt 182°; in höherer Temperatur giebt sie ein wolliges, dem Leucin

---

1 JAFFÉ, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XII. S. 1092.
2 Derselbe, Ebenda. X. S. 1925, XI. S. 406.

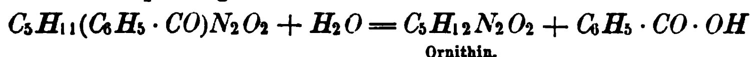
ähnliches Sublimat. Sie ist eine schwache Säure; ihr Kalksalz ist krystallinisch. Mit Salzsäure gekocht wird sie in ähnlicher Weise zersetzt wie die Hippursäure; wie letztere in Glycocoll und Benzoësäure zerfällt, spaltet sich die Ornithursäure zunächst in Benzoësäure und Monobenzoylornithin:



$$C_5H_{10}(C_6H_5 \cdot CO)_2N_2O_2 + H_2O = C_5H_{11}(C_6H_5 \cdot CO)N_2O_2 + C_6H_5 \cdot CO \cdot OH$$

Monobenzoylornithin.

Dieses krystallisirt in farblosen, ausserordentlich weichen und zarten Nadeln vom Schmelzpunkt 225—230°, die in Wasser leicht, in Alkohol fast nicht, in Aether gar nicht löslich sind und mit Säuren Salze bilden. Beim längeren Kochen mit Salzsäure erleidet es noch eine weitere Spaltung in Benzoësäure und Ornithin:



$$C_5H_{11}(C_6H_5 \cdot CO)N_2O_2 + H_2O = C_5H_{12}N_2O_2 + C_6H_5 \cdot CO \cdot OH$$

Ornithin.

Das Ornithin selbst ist noch nicht in reinem Zustande bekannt; es bildet mit 1 Mol. Salpetersäure ein in schönen breiten Blättchen krystallisirendes Salz und verbindet sich auch mit Salzsäure und Oxalsäure. Seiner Zusammensetzung nach kann es als eine Diamidovaleriansäure: $C_4H_7(NH_2)_2 \cdot CO \cdot OH$ betrachtet werden, welche, da sie zweimal das Radikal Amid enthält, auch zweimal das Radikal der Benzoësäure aufzunehmen vermag, gerade wie das Glycocoll: $CH_2(NH_2) \cdot CO \cdot OH$, welches nur einmal Amid enthält, sich mit nur einem Benzoyl zu Hippursäure vereinigt. Die Bildung der Ornithursäure erfolgt jedenfalls im Organismus der Hühner auf dieselbe Weise wie die der Hippursäure bei den Säugern.

VI. Mit Carbaminsäure gepaarte Säuren (Uramidosäuren).

A) Methylhydantoinsäure: $C_4H_8N_2O_3$.

O. Schultzen[1] fand zuerst, dass nach Sarkosingaben im Hundeharn eine von ihm Sarkosincarbaminsäure genannte Verbindung $C_4H_8N_2O_3$ auftritt, während Harnstoff und Harnsäure vollständig verschwinden sollten. Baumann und v. Mering[2], welche diese Versuche am Menschen, Hunde und Huhn wiederholten, kamen zu entgegengesetzten Resultaten; Sarkosin geht nach ihnen fast ganz unverändert in den Harn über, die Menge des Harnstoffs und der Harnsäure wird nicht vermindert, Methylhydantoinsäure (mit welcher die Sarkosincarbaminsäure identisch) wird nicht in wesentlicher Menge gebildet, so dass ihre Anwesenheit zweifelhaft blieb. Sie fan-

1 O. Schultzen, Ber. d. deutsch. chem. Ges. V. S. 578.
2 Baumann u. v. Mering, Ebenda. VIII. S. 584.

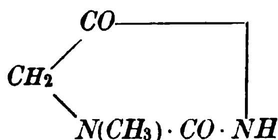
den ausserdem, dass bei Gegenwart von Sarkosin der Harnstoff nicht durch salpetersaures Quecksilberoxyd gefällt wird; eine Beobachtung, welche vielleicht die Angabe SCHULTZEN's über das Verschwinden des Harnstoffs erklärt. E. SALKOWSKI[1] fand ebenfalls einen Theil des Sarkosins im Harn wieder, ausserdem Spuren von Methylharnstoff; er hält es für möglich, dass die abweichenden Resultate von SCHULTZEN durch die individuelle Besonderheit seines Hundes bedingt wurden. J. SCHIFFER[2] hat den nach Sarkosingenuss gelassenen menschlichen Harn auf Methylhydantoin untersucht, welches leicht aus Methylhydantoinsäure (schon beim Kochen der wässrigen Lösung) unter Wasserabspaltung entsteht. Dasselbe reducirt, wie BAUMANN gefunden, stark FEHLING'sche Lösung, und SCHIFFER fand in der That, dass der menschliche Sarkosinharn ein beträchtliches Reductionsvermögen besitzt. Die Resultate dieser verschiedenen Untersuchungen lassen sich durch die Annahme erklären, dass das Sarkosin zwar gewöhnlich grösstentheils unverändert im Harn wieder ausgeschieden wird, dass aber unter Umständen, die von individuellen Besonderheiten abhängen, ein Theil desselben in Methylhydantoin, bez. Methylhydantoinsäure übergeführt werden kann. Mit Recht hebt E. SALKOWSKI hervor, dass der BAUMSTARK'sche Körper $C_3H_8N_2O$, sowie die Urocaninsäure von JAFFÉ auch nicht im Harn eines jeden Hundes gefunden werden.

Die Methylhydantoinsäure:



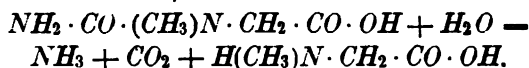
$$NH_2 \cdot CO \cdot (CH_3)N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH$$

entsteht beim Erwärmen von Sarkosin mit cyansaurem Kali (BAUMANN und HOPPE-SEYLER[3]), unter Zusatz von etwas Schwefelsäure (SALKOWSKI[4]), beim Kochen von Sarkosin mit Harnstoff und Barytwasser (BAUMANN und HOPPE-SEYLER). Sie krystallisirt in schönen Tafeln, ist in kaltem Wasser und Alkohol schwer, in den heissen Flüssigkeiten leicht löslich. Wird ihre concentrirte wässrige Lösung gekocht, so wandelt sie sich in Methylhydantoin:



1 E. SALKOWSKI, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VIII. S. 638; s. a. Ztschr. f. physiol. Chemie. IV. S. 55 u. 100.
2 J. SCHIFFER, Ztschr. f. physiol. Chemie. V. S. 257.
3 BAUMANN u. HOPPE-SEYLER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VII. S. 34 u. 237.
4 SALKOWSKI, Ebenda. VII. S. 116.

um, welches in Prismen krystallisirt und FEHLING'sche Lösung beim Kochen unter Abscheidung von Kupferoxydul reducirt; es entsteht auch beim Kochen von Kreatin mit Barytwasser. Wird Methylhydantoinsäure mit Barytwasser im zugeschmolzenen Rohr erhitzt, so zerfällt sie in Sarkosin, Kohlensäure und Ammoniak:



$$NH_2 \cdot CO \cdot (CH_3)N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH + H_2O =$$
$$NH_3 + CO_2 + H(CH_3)N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH.$$

Methylhydantoinsaurer Baryt ist in Wasser leicht löslich, wird daraus durch Alkohol amorph gefällt.

B) Taurocarbaminsäure: $C_3H_8N_2SO_4$.

Nach Genuss von Taurin



(Amidoaethylschwefelsäure: $C_2\left\{\begin{matrix}H_4\\H_2N\end{matrix}\right\}\cdot SO_2 \cdot OH$)

findet sich im menschlichen Harn ein kleiner Theil desselben als solches, der grösste Theil aber als Taurocarbaminsäure: $C_3H_8N_2SO_4$ wieder (E. SALKOWSKI[1]); im Organismus des Kaninchens entsteht diese Säure nicht. Zur Darstellung derselben verdunstet man entweder eine gemischte Lösung von Taurin und cyansaurem Kali, welche sich zu taurocarbaminsaurem Kali vereinigen, oder man fällt den Taurinharn mit Bleiessig, filtrirt, entbleit mit Schwefelwasserstoff, filtrirt, dampft ein und fällt mit absolutem Alkohol; der Niederschlag wird in Wasser gelöst, mit Thierkohle entfärbt, mehrmals mit Alkohol gefällt, dann mit Schwefelsäure und Alkohol zersetzt, und das Filtrat langsam verdunstet. Die rohe Säure wird durch Behandlung mit Baryt, kohlensaurem Silberoxyd und Schwefelwasserstoff von Schwefelsäure, Salzsäure und Silber befreit und umkrystallisirt.

Die Taurocarbaminsäure:



$$H_2N \cdot CO \cdot HN \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot SO_2 \cdot OH$$

bildet glänzende, quadratische Blättchen, welche in Wasser leicht, in Alkohol schwer, in Aether nicht löslich sind. Mit Barytwasser auf 130—140° erhitzt, spaltet sie sich in Taurin, Kohlensäure und Ammoniak. Das Baryt- und das Silbersalz krystallisiren gut.

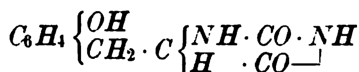
C) Tyrosinhydantoin: $C_{10}H_{10}N_2O_3$.

Bei länger fortgesetzter Fütterung mit Tyrosin hat BLENDERMANN[2] gefunden, dass der Gehalt des Harns an Phenolen (Mensch,

1 E. SALKOWSKI, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VI. S. 744, 1191 u. 1312.
2 BLENDERMANN, Ztschr. f. physiol. Chemie. VI. S. 234.

Kaninchen), an normalen aromatischen Oxysäuren (Hund, Kaninchen) zunimmt, und dass beim Kaninchen etwa vom 6. Tage an noch zwei neue Körper darin auftreten, das Tyrosinhydantoin und die Oxyhydroparacumarsäure (Paroxyphenyl-α-oxypropionsäure). Zur Abscheidung dieser Substanzen wurde der Harn eingedampft, mit Salzsäure zur Entfernung der Phenole gekocht und dann mit Aether ausgeschüttelt; die ätherische Lösung abdestillirt, der Rückstand mit kaltem Wasser gewaschen und einigemal aus Ammoniak, zuletzt aus kochendem Wasser umkrystallisirt. Der die Oxysäuren enthaltende wässrige Auszug des Aetherrückstandes wurde eingedampft; zunächst schieden sich die gewöhnlichen Oxysäuren nebst etwas Tyrosinhydantoin aus, dann beim weiteren Eindampfen die neue Oxysäure.

Das Tyrosinhydantoin:



$$C_6H_4\begin{cases}OH\\CH_2\cdot C\begin{cases}NH\cdot CO\cdot NH\\H\quad\cdot CO-\!\!\!\rfloor\end{cases}\end{cases}$$

krystallisirt in gelben Nadeln, die in Wasser, Alkohol und Aether schwer, etwas leichter in heissem Wasser, noch leichter in Ammoniak löslich sind; in Säuren, auch concentrirter Salzsäure, sind sie fast unlöslich. Sie schmelzen bei 275—280° unter Zersetzung; ihre wässrige Lösung mit MILLON's Reagens erwärmt, färbt sich roth. Mit Barytwasser erhitzt spaltet sich die Verbindung in Tyrosin, Ammoniak und Kohlensäure.

Die Oxyhydroparacumarsäure:



$$C_6H_4\begin{cases}OH\\CH_2\cdot CH(OH)\cdot CO\cdot OH\end{cases}$$

krystallisirt mit ½ Mol. H_2O in langen seideglänzenden Nadeln, die in Wasser schwerer löslich sind als die gewöhnlichen Oxysäuren des Harns. Ihre Lösung wird durch Bromwasser amorph gefällt, durch Eisenchlorid nicht, durch MILLON's Reagens stark roth gefärbt. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist die Säure die dem Tyrosin entsprechende Oxysäure; es gelang noch nicht, dieselbe synthetisch zu erhalten.

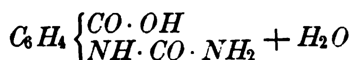
Die beschriebenen beiden Körper finden sich aber nur dann im Harn des Kaninchens, wenn dessen Organismus mit Tyrosin gesättigt ist; unter normalen Verhältnissen fehlen sie (BLENDERMANN). Welche Zersetzungen das Tyrosin erleidet, ist noch unbekannt, denn die bei der Darmfäulniss aus demselben entstehenden Producte (Hydroparacumarsäure u. s. w.) sind im Organismus so beständig, dass sie unmöglich als Durchgangsproducte der Zersetzung des Tyrosins in den Geweben angesehen werden können; die Mengen derselben,

welche sich normal im Harn finden, stammen zweifellos von der Spaltung des Tyrosins im Darmkanale (Schotten[1]).

D) Uramidobenzoësäure: $C_8H_8N_2O_3$.

Nach Eingabe von Metaamidobenzoësäure: $C_6H_4\begin{cases}CO\cdot OH\\NH_2\end{cases}$ findet sich im Harn von Menschen, Hunden und Kaninchen Uramidobenzoësäure und bisweilen Amidohippursäure (E. Salkowski[2]). Um dieselbe abzuscheiden, wird der Rückstand vom alkoholischen Harnextract mit Salzsäure und grossen Mengen Aether ausgeschüttelt, der Aether abdestillirt und der dünnsyrupöse Rückstand 1—2 Tage stehen gelassen. Die ausgeschiedenen bräunlichen krümligen Massen werden abgesaugt, mit salzsäurehaltigem Wasser (zur Entfernung von Amidobenzoësäure und Amidohippursäure) gewaschen und öfters umkrystallisirt.

Die Metauramidobenzoësäure:



$$C_6H_4\begin{cases}CO\cdot OH\\NH\cdot CO\cdot NH_2\end{cases}+H_2O$$

bildet ein gelblich weisses, schuppig krystallinisches Pulver, welches beim Erhitzen im Probirröhrchen (über 220°) unter Bräunung schmilzt und ein anfangs öliges, sehr bald zu einer gelblich weissen krystallinischen Masse erstarrendes Sublimat giebt. Sie entsteht auch aus Amidobenzoësäure und cyansaurem Kali (Menschutkin[3]).

Der grösste Theil der eingeführten Amidobenzoësäure geht unverändert in den Harn über; bisweilen wird auch Amidohippursäure gebildet, welche aus der salzsauren Lösung (s. o.) nach dem Eindampfen mit Salzsäure verbunden auskrystallisirt und aus dieser Verbindung durch vorsichtige Behandlung mit wenig Silberoxyd und Entsilbern des Filtrats vom Chlorsilber mit Schwefelwasserstoff abgeschieden werden kann. Die Amidohippursäure:



$$C_6H_4\begin{cases}NH_2\\CO\cdot HN\cdot CH_2\cdot CO\cdot OH\end{cases}$$

krystallisirt in feinen weissen Nadeln, welche bei 192° schmelzen und mit Salzsäure gekocht Glycocoll und Amidobenzoësäure liefern.

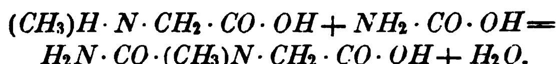
Die Bildung der Uramidobenzoësäure erfolgt nicht in den Nieren, denn nach Exstirpation derselben (beim Kaninchen) konnte die Säure in Blut, Leber und Muskeln des mit Amidobenzoësäure ge-

---

1 Schotten, Ztschr. f. physiol. Chemie. VII. S. 23.
2 E. Salkowski, Ebenda. VII. S. 93.
3 Menschutkin, Ann. d. Chemie u. Pharm. CLIII. S. 83.

fütterten Thieres nachgewiesen werden, ebenso nach Unterbindung der Ureteren, wodurch ihre Menge in den genannten Organen nicht gesteigert erschien.

Ueber die Entstehung der Uramidosäuren im Organismus sind zwei Ansichten geäussert worden. SCHULTZEN[1] nahm an, dass sich seine Sarkosincarbaminsäure (Methylhydantoïnsäure) aus Sarkosin und Carbaminsäure unter Wasserabspaltung bilde:



$$(CH_3)H \cdot N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH + NH_2 \cdot CO \cdot OH = H_2N \cdot CO \cdot (CH_3)N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH + H_2O.$$

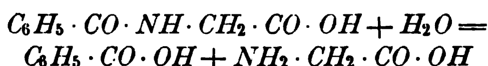
Später jedoch, als man gefunden hatte, dass die Uramidosäuren leicht durch Addition von Cyansäure an die Amidosäuren erhalten werden können:



$$(CH_3)HN \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH + CONH = H_2N \cdot CO \cdot (CH_3)N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH$$

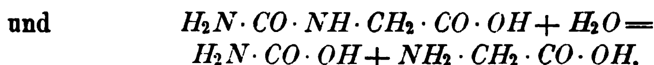
wurde die Ansicht aufgestellt, dass auch innerhalb des Organismus die Synthese auf diese Weise erfolge — eine Ansicht, welche namentlich von E. SALKOWSKI[2] vertreten wird. Indessen scheint es, als ob die von SCHULTZEN aufgestellte Hypothese mehr Wahrscheinlichkeit für sich habe.

Die sog. Uramidosäuren zeigen in ihrem ganzen Verhalten eine grosse Aehnlichkeit mit den Hippursäuren; wie diese beim Kochen mit Alkalien langsam in Amidosäure (Glycocoll) und Benzoësäure, bez. ein Derivat derselben zerfallen, so werden die Uramidosäuren in Amidosäure und Carbaminsäure gespalten, welche letztere sich sofort weiter in Kohlensäure und Ammoniak zersetzt, z. B.:



$$C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH + H_2O = C_6H_5 \cdot CO \cdot OH + NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH$$

und



$$H_2N \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH + H_2O = H_2N \cdot CO \cdot OH + NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH.$$

Sie sind nicht Derivate des Harnstoffs, sondern, wie die Hippursäure, solche von Amidosäuren (z. B. Glycocoll); man braucht daher für ihre Entstehung im Organismus nicht eine besondere Reaction: die Addition der „Cyansäuregruppe" anzunehmen, sondern nur diejenige, welche auch zur Synthese der Hippursäure führt: Verbindung einer Amidosäure mit Carbaminsäure unter Austritt von Wasser. „Vereinigung zweier Moleküle unter Austritt von Wasser" ist aber nach

1 SCHULTZEN, Ber. d. deutsch. chem. Ges. V. S. 578.
2 E. SALKOWSKI, Die Lehre vom Harn. S. 68 u. 272.

Allem, was bisher ermittelt worden ist, die Reaction, mittelst welcher der Organismus alle seine Synthesen vollbringt (wie umgekehrt alle Spaltungen durch Aufnahme von Wasser); wenn daher eine Synthese auf diese Reaction zurückgeführt werden kann, so liegt in diesem Umstande eine starke Stütze für die betreffende Hypothese.

Anhang.

BRÜCKE[1] fand Spuren von Pepsin im normalen Harn, die durch Zusatz von Phosphorsäure und Kalkmilch ausgefällt werden können.

Ferner sind im normalen Harn von Menschen, Kaninchen und besonders Hunden ausser Schwefelsäure, Aetherschwefelsäure und unterschwefliger Säure noch andere schwefelhaltige Verbindungen enthalten, deren Schwefelgehalt, nach Entfernung der genannten Säuren, durch Veraschen mit Soda und Salpeter bestimmt werden kann (sog. „neutraler" Schwefel nach der Bezeichnung von E. SALKOWSKI). Die Zusammensetzung der fraglichen Verbindungen ist noch nicht ermittelt; die Menge des neutralen Schwefels beträgt beim Menschen ca. 16% des Gesammtschwefels, beim Hunde ca. 33%. S. a. SALKOWSKI und LEUBE, Die Lehre vom Harn. S. 160.

Nicht constant im normalen Harn vorkommende Substanzen.

A) Zucker.

Die Frage, ob Traubenzucker in normalem Harn vorkomme oder nicht, ist noch nicht endgültig entschieden. E. BRÜCKE[2] hat aus Harn Zuckerkali dargestellt, indem er den alkoholischen Harnextract mit alkoholischer Kalilauge versetzte und stehen liess; das Zuckerkali schied sich dann als firnissartiger Ueberzug an den Gefässwandungen ab und zeigte starke Reduction beim Kochen mit alkalischer Kupferlösung. HUIZINGA[3] suchte die Anwesenheit des Traubenzuckers im Harn (nach Abscheidung von Farbstoff, Indican und Harnsäure durch salpetersaures Quecksilberoxydul) durch Reduction einer Lösung von Molybdänsäure nachzuweisen, welche beim Kochen blau gefärbt wurde, sowie durch Gährungsversuche. Auch ABELES[4] kam zu dem Resultate, dass Traubenzucker im normalen Harn enthalten sei, den er mittelst Bleiessig und Ammoniak ausfällte; er erhielt zuletzt Lösungen, welche rechts drehten, Kupferoxyd reducirten und mit Hefe gährten. J. SEEGEN[5] hält die Versuche von BRÜCKE, HUIZINGA, BENCE JONES, ABELES nicht für be-

---

1 E. BRÜCKE, Wiener acad. Sitzungsber. XLIII. S. 602.
2 Derselbe, Ebenda. XXIX. S. 346, XXXIX. S. 10.
3 HUIZINGA, Arch. f. d. ges. Physiol. III. S. 496.
4 ABELES, Med. Centralbl. XVII. S. 33, 209 u. 385.
5 J. SEEGEN, Arch. f. d. ges. Physiol. V. S. 359; Med. Centralbl. XVII. S. 129 und 273.

weisend, und HOPPE-SEYLER[1] bemerkt namentlich zu den Versuchen von ABELES, dass dessen Resultate auch durch die Gegenwart von Glykuronsäuren erklärt werden könnten. E. KÜLZ[2] hat vergeblich gesucht aus 100—200 l normalen Harns Traubenzucker in Substanz darzustellen. Traubenzucker kommt demnach jedenfalls nicht constant, und, wenn überhaupt, nur in sehr geringen Mengen im normalen Harn vor. Nach Vergiftung mit Curare, Amylnitrit, nach Injection von Traubenzucker ins Blut, nach der sog. Piqure von BERNARD u. s. w. tritt derselbe jedoch im Harn auf. Ueber das Verhalten des normalen menschlichen Harns bei der TROMMER'schen Probe und den Nachweis des Zuckers darin mittelst einer alkalischen Kupferlösung sind neuerdings umfassende Versuche von WORM-MÜLLER[3] angestellt worden.

Nach sehr reichlichem Wassertrinken fanden STRAUSS[4] und KÜLZ[5] kleine Mengen von Inosit im Harn.

Der zuckerähnliche Körper im Harn von Wöchnerinnen und Schwangeren, welchen zuerst BLOT[6] beobachtete, ist nach Versuchen von HOFMEISTER[7] und KALTENBACH[8] Milchzucker. Letzterer fand, dass die Menge desselben im Harn mit der Stauung der Milch in den Drüsen steigt, bis zu 9 g im Liter; hört die Lactation auf, so verschwindet er aus dem Harn.

B) Albuminstoffe.

LEUBE[9] hat im normalen Harn kräftiger Individuen (Soldaten) bisweilen geringe Mengen von Eiweiss (Serumalbumin?) gefunden; in zwei Fällen 0.037 und 0.068 %. Diese Albuminurie trat nur vorübergehend auf, besonders nach starken körperlichen Anstrengungen. (S. a. RUNEBERG, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXVI. S. 211.) Nach CRUSE[10] enthält der Harn von Säuglingen bis zum 10. Tage öfters Eiweiss, später aber niemals.

Anorganische Bestandtheile des Harns.

Die anorganischen Bestandtheile sind dieselben, welche auch sonst im Organismus angetroffen werden. In grösster Menge sind

1 HOPPE-SEYLER, Physiologische Chemie. S. 828.
2 E. KÜLZ, Arch. f. d. ges. Physiol. XIII. S. 269.
3 WORM-MÜLLER, Arch. f. d. ges. Physiol. XXVII. S. 86, 107 u. 127.
4 STRAUSS, Die einfache zuckerlose Harnruhr. Diss. Tübingen 1870.
5 KÜLZ, Med. Centralbl. 1875. S. 933.
6 BLOT, Compt. rendus. XLIII. p. 676.
7 HOFMEISTER, Ztschr. f. physiol. Chemie I. S. 101.
8 KALTENBACH, Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. IV. S. 161.
9 LEUBE, Arch. f. pathol. Anat. LXXII. S. 145.
10 CRUSE, Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. XI. S. 393.

vorhanden: Salzsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, und von Basen: Natron, Kali, Kalk, Magnesia und Ammoniak; in geringerer Menge, bez. in Spuren finden sich Eisen, Kieselsäure, salpetrige und Salpetersäure, Wasserstoffsuperoxyd (SCHÖNBEIN[1]); unter Umständen auch unterschweflige Säure, sowie Kohlensäure. SCHIAPARELLI und PERRONI[2] haben auch Spuren von Caesium, Rubidium, Lithium, Cer, Lanthan, Didym und Mangan, nicht aber von Kupfer im menschlichen Harn (600 k) nachweisen können.

In welcher Weise die verschiedenen Basen und Säuren im Harn mit einander verbunden sind, lässt sich ebenso wenig mit Sicherheit entscheiden, wie bei gewöhnlichen gemischten Salzlösungen; Chlornatrium müssen wir im Harn annehmen, da alle übrigen Basen (ausser dem Natron) zusammen genommen kaum hinreichen, um ein Drittel der vorhandenen Salzsäure zu binden, und ebenso saures phosphorsaures Natron (oder Kali) NaH_2PO_4, da auf dessen Gegenwart die saure Reaction des Harns beruht. Bezüglich der Ausscheidungsverhältnisse kann im Allgemeinen auf Bd. V dieses Handbuches: Stoffwechsel, verwiesen werden; im Einzelnen ist hier noch Folgendes zu erwähnen.

A) Chlornatrium: $NaCl$.

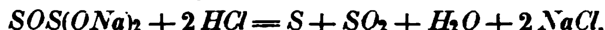
Dasselbe stammt aus der Nahrung, mit welcher es in reichlicher Menge in den Organismus eingeführt wird. Lässt man Harn verdunsten, so scheidet es sich in Würfeln und Octaëdern, bisweilen auch in rhombischen Tafeln in einer Verbindung mit Harnstoff aus. Ist die Nahrung frei von Kochsalz, so verschwindet auch dieses Salz (bez. das Chlor) fast vollständig aus dem Harn, ebenso bei Hunger.

B) Schwefelsäure: $SO_2(OH)_2$.

Dieselbe findet sich, wie bereits erwähnt, theils als solche, sog. präformirte Schwefelsäure, welche direct durch Chlorbaryum ausgefällt werden kann, theils als sog. gepaarte Schwefelsäure, welche erst nach Zusatz von Salzsäure und Kochen durch Baryt niedergeschlagen wird; die Gesammtmenge derselben beträgt bei einem gesunden Erwachsenen ca. 2 g pro die. Sie stammt zum Theil aus den schwefelsauren Salzen der Nahrung und des Trinkwassers (Gyps), zum Theil aber entsteht sie aus dem Schwefel der Eiweissstoffe durch Oxydation. Bei Hunden und Katzen tritt häufig unterschweflige Säure im Harn auf (SCHMIEDEBERG, MEISSNER), bei Kaninchen nach Tauringaben (E. SALKOWSKI); der Harn trübt sich dann auf Zusatz

1 SCHÖNBEIN, Sitzungsber. d. kgl. Bayr. Acad. d. Wiss. 1864. I. 2. S. 115.
2 SCHIAPARELLI u. PERRONI, Gaz. chim. ital. X. p. 390.

von Salzsäure unter allmählicher Abscheidung von Schwefel und Freiwerden von schwefliger Säure:



$$SOS(ONa)_2 + 2\,HCl = S + SO_2 + H_2O + 2\,NaCl.$$

Setzt man zu solchem Harn überschüssige Silberlösung, so schwärzt sich der ursprünglich weisse Niederschlag bald unter Bildung von Schwefelsilber.

C) Phosphorsäure: $PO(OH)_3$.

Die Phosphorsäure ist in den sauren Harnen wohl grösstentheils als saures phosphorsaures Natron: NaH_2PO_4 enthalten, neben welchem auch die ebenfalls löslichen entsprechend zusammengesetzten Phosphate von Kalk und Magnesia (z. B. $Ca''H_4P_2O_8$) vorhanden sein können. Wird solcher Harn mit Ammoniak neutralisirt oder alkalisch gemacht, so fällt aller vorhandener Kalk, sowie die Magnesia als neutrales Phosphat ($Ca_3P_2O_8$ und $Mg(NH_4)PO_4$) aus, da diese Salze in Wasser unlöslich sind. Hierin liegt auch der Grund, warum der neutrale oder alkalische Harn der Pflanzenfresser keine gelösten alkalischen Erden enthält; nur in dem Falle, dass ein solcher Harn doppelt kohlensaures Salz enthält, können auch Erdphosphate in ihm gelöst sein, dieselben fallen aber beim Kochen unter Entweichen von Kohlensäure aus. Ein solcher Niederschlag löst sich leicht in verdünnter Salpetersäure und unterscheidet sich so von coagulirtem Eiweiss. Der grösste Theil der Phosphorsäure stammt aus der Nahrung; ein geringer auch jedenfalls aus der Zersetzung gewisser phosphorhaltiger organischer Substanzen, der Lecithine und Nucleïne, welche sich reichlich in fast allen Organen des Thierkörpers finden. In 24 Stunden werden von einem Erwachsenen ca. 2 g Phosphorsäure im Harn ausgeschieden.

D) Ammoniak: NH_3.

Im Harn des Menschen und der Fleischfresser finden sich constant kleine Mengen Ammoniak; nach Coranda[1] am wenigsten bei vegetabilischer, etwas mehr bei gemischter und am meisten bei reiner Fleischkost. Setzt man erstere = 1 (pro die), so erhält man für Mensch und Hund folgende Verhältnisse: 1 : 1.6 : 2.1 und 1 : 1.55 : 2.4. Nach Neubauer[2] beträgt die tägliche Ammoniakmenge bei gesunden Männern von 20—36 Jahren im Mittel: 0.7243 g (Minimum 0.3125; Maximum 1.2096); Salkowski[3] fand bei einem Hunde von 20 k

1 Coranda, Arch. f. exper. Pathol. XII. S. 76.
2 Neubauer, Harnanalyse. 7. Aufl. S. 69.
3 Salkowski, Ztschr. f. physiol. Chemie. I. S. 53; Arch. f. pathol. Anat. LXXI. S. 500.

0.8—0.9 g NH_3 bei Fütterung mit Fleisch und Speck im täglichen Harn, im Mittel 0.043 g pro 1 Kilo Thier pro die, während 1 Kilo Kaninchen nur 0.0065 g pro die ausscheidet. Werden freie Mineralsäuren in den Magen eingeführt, so steigt bei Menschen und Hunden die Ammoniakausscheidung (WALTER[1], HALLERVORDEN[2], s. auch bei CORANDA), indem nach SCHMIEDEBERG das Ammoniak zur Neutralisation der freien Säure verbraucht wird. Daher geht auch Salmiak bei Hunden unverändert in den Harn über (SALKOWSKI[3], FEDER[4]). Beim Kaninchen bewirken freie Mineralsäuren keine Steigerung der Ammoniakausscheidung; bei ihnen dienen vielmehr die fixen Alkalien zur Neutralisation derselben (SALKOWSKI[5]). In den Magen eingeführtes kohlensaures oder pflanzensaures Ammoniak wird dagegen bei Menschen, Hunden und Kaninchen in Harnstoff, bei Hühnern in Harnsäure übergeführt.

E) Eisen.

Dieses Metall findet sich nur in sehr geringer Menge im Harn, und nicht als Salz, sondern in einer organischen Verbindung, sodass es durch die gewöhnlichen Reagentien nicht direct nachgewiesen werden kann (HAMBURGER[6]). Derselbe fand etwa 0.0031—0.0036 g Fe pro die im Hundeharn bei Fleischfütterung, etwas mehr, bis 0.0056 g nach Fütterung mit Eisenvitriol. Die eisenhaltige Substanz des Harns wird nach MAGNIER[7] durch Ammoniak nicht, wohl aber fast vollständig durch Bleiacetat gefällt. Frühere Angaben über das Vorkommen, bez. Fehlen des Eisens im Harn s. bei HAMBURGER a. a. O.

F) Salpetrige und Salpetersäure.

Nach SCHÖNBEIN[8] finden sich geringe Mengen Salpetersäure im normalen Harn; F. RÖHMANN[9] konnte diese Säure ebenfalls nachweisen, nicht aber salpetrige Säure. Letztere tritt vielmehr erst auf, nachdem der Harn einige Zeit gestanden hat, und ihre Menge überschreitet niemals die der im frischen Harn enthaltenen Salpetersäure entsprechende; bei noch längerem Stehen verschwindet endlich auch die salpetrige Säure vollkommen. Einzige Quelle der Salpetersäure ist nach RÖHMANN die Nahrung, mit welcher im Wasser und nament-

1 WALTER, Arch. f. exper. Pathol. VII. S. 148.
2 HALLERVORDEN, Ebenda. XII. S. 237.
3 SALKOWSKI, Ztschr. f. physiol. Chemie. I. S. 1.
4 FEDER, Ztschr. f. Biologie. XIII. S. 256, XIV. S. 121.
5 SALKOWSKI, Arch. f. pathol. Anat. LIII. S. 1, LVIII. S. 486.
6 HAMBURGER, Ztschr. f. physiol. Chemie. II. S. 191.
7 MAGNIER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VII. S. 1796.
8 SCHÖNBEIN, GMELIN-KRAUT, Handb. 6. Aufl. I. 2. S. 455.
9 F. RÖHMANN, Ztschr. f. physiol. Chemie. V. S. 233.

lich in Vegetabilien (Milch, Fleisch und Weissbrod sind frei von Salpetersäure) stets kleine Mengen dieser Säure eingeführt werden. Von eingeführter Salpetersäure (als Kalisalz) erscheint nur ein Theil im Harn wieder, und salpetrige Säure wird nicht als solche, sondern ebenfalls als Salpetersäure theilweise ausgeschieden.

G) Gase.

PFLÜGER[1] fand in 100 Vol. frischen menschlichen Harns folgende Gasmengen:

	I.	II.
O:	0.07	0.08 Vol. %
Auspumpbare CO_2:	14.30	13.60 = =
durch PO_4H_3 ausgetr. CO_2:	0.70	0.15 = =
N:	0.88	0.92 = =

Beide Harnportionen stammten von derselben Person, II ist Nachtharn, früh gelassen. STRASSBURG[2] fand die Kohlensäurespannung im Hundeharn zu 9.15 % einer Atmosphäre.

Zum Schlusse möge hier noch eine kleine Tabelle Platz finden, in welcher die in 24 Stunden durchschnittlich ausgeschiedenen (bez. in 1 l enthaltenen) Mengen einiger Harnbestandtheile übersichtlich zusammengestellt sind:

Substanz	in 24 h ausgeschieden g	in 1 l Harn enthalten g
Harnstoff	25—32	—
Harnsäure	0.2—1	—
Kreatinin: Mensch	1.12	—
Kreatinin: Hund, magere Kost	0.5	—
Kreatinin: Hund, reichlich Fleisch bis	4 9	—
Rhodanwasserstoff	—	0.03 $CySNa$ 0.11 $CySK$
Oxalsäure bis	0.02	
Aromatische Oxysäuren	—	0.04
Kynurensäure, Hund	0.1—0.8	—
Hippursäure	1	—
Indigo	0.005—0.02	—
Eisen, Mensch	—	0.003—0.011
Eisen, Hund	0.0031—0.0036	—
Ammoniak: Mensch	0.31—1.21	—
Ammoniak: Hund	0.8—0.9	—
Phosphorsäure	2	—
Gesammtschwefelsäure	2	—
Kali (K_2O)	2—3	—
Natron (Na_2O)	4—6	—
Kalk (CaO)	0.12—0.25	—
Magnesia (MgO)	0.18—0.28	—

1 PFLÜGER, Arch. f. d. ges. Physiol. II. S. 156; s. a. PLANER, Ztschr. d. k. k. Ges. d. Aerzte in Wien. 1859. Nr. 30. 2 STRASSBURG, Arch. f. d. ges. Physiol. VI. S. 93.

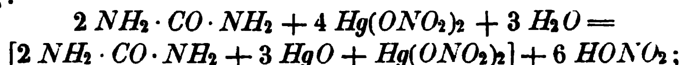
Quantitative Bestimmung der wichtigsten Harnbestandtheile.

Im Nachstehenden soll nur eine kurze Beschreibung der wichtigsten Methoden zur quantitativen Harnanalyse gegeben werden, da eine ausführlichere über den Rahmen dieses Handbuchs hinausgehen würde und auch um so entbehrlicher erscheint, als die bekannten Werke von NEUBAUER und VOGEL: Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns (die achte Auflage bearbeitet und herausgegeben von HUPPERT und THOMAS), und von E. SALKOWSKI und LEUBE: Die Lehre vom Harn, diesen Gegenstand erschöpfend behandeln. Auf dieselben soll deshalb auch gleich hier ein für allemal verwiesen werden.

A) Harnstoff.

Zur Bestimmung des Harnstoffs sind drei auf verschiedenen Principien beruhende Methoden in Gebrauch: die LIEBIG'sche, die BUNSEN'sche und die KNOP-HÜFNER'sche.

a) Methode von LIEBIG[1]. In einer verdünnten Harnstofflösung erzeugt eine ebenfalls verdünnte Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd einen flockigen weissen Niederschlag nach der Gleichung:



$$2\,NH_2 \cdot CO \cdot NH_2 + 4\,Hg(ONO_2)_2 + 3\,H_2O =$$
$$[2\,NH_2 \cdot CO \cdot NH_2 + 3\,HgO + Hg(ONO_2)_2] + 6\,HONO_2;$$

da aber bei diesem Processe Salpetersäure frei wird, so bleibt ein Theil des Niederschlags gelöst und fällt erst bei der Neutralisation der Flüssigkeit mit kohlensaurem Natron aus. Hat man mehr Quecksilberlösung zugesetzt, als zur Bildung der obigen Verbindung nöthig ist, so entsteht bei der Neutralisation neben dem weissen auch ein gelber Niederschlag, welcher das Vorhandensein überschüssigen Quecksilberoxyds in der Lösung anzeigt. LIEBIG hat nun gefunden, dass dieser Ueberschuss eine gewisse Grösse haben muss, wenn die erwähnte Gelbfärbung deutlich erkennbar sein soll; ein Umstand, dem bei der Anfertigung der Quecksilberlösung zur Titrirung Rechnung getragen werden muss.

Zur Ausführung der Harnstofftitrirung sind folgende Lösungen erforderlich:

Salpetersaure Quecksilberlösung. 10 g Harnstoff brauchen nach obiger Gleichung 72 g Quecksilberoxyd zur Fällung; der zur Erkennung der völligen Ausfällung nöthige Ueberschuss an Queck-

1 LIEBIG, Ann. d. Chemie u. Pharm. LXXXV. S. 259; vgl. besonders auch PFLÜGER, Arch. f. d. ges. Physiologie. XXI. S. 248; GRUBER, Ztschr. f. Biologie. XVII. S. 78.

silberoxyd beträgt nach LIEBIG 0.0052 g pro Cubikcentimeter Quecksilberlösung, vorausgesetzt, dass 20 cc derselben 10 cc 2% Harnstofflösung entsprechen sollen. Man löst demnach 77.2 g bei 100° getrocknetes, ohne Rückstand flüchtiges, gelbes Quecksilberoxyd vorsichtig in möglichst wenig verdünnter, reiner (chlorfreier) Salpetersäure auf, dampft auf dem Wasserbade zum Syrup ein (bis die überschüssige Säure möglichst entfernt ist) und verdünnt nach dem Erkalten langsam auf 1 l. Eine Abscheidung von basischem Salz darf dabei nicht eintreten; geschieht dies doch, so kann man manchmal durch Zusatz einiger Tropfen verdünnter Salpetersäure abhelfen, sonst muss man mit Säure eindampfen und wieder verdünnen. Die erhaltene Quecksilberlösung besitzt eine solche Stärke, dass 20 cc derselben 0.2 g Harnstoff (in 2proc. Lösung) entsprechen und auch noch den zur Endreaction erforderlichen Quecksilberüberschuss enthalten.

Harnstofflösung zur Titerstellung. Man bringt 2 g reinen, im Vacuum über Schwefelsäure völlig getrockneten Harnstoff in ein 100 cc Kölbchen, löst in wenig Wasser und füllt bis zur Marke auf.

Verdünnte Sodalösung, etwa 53 g Na_2CO_3 im Liter enthaltend.

Barytmischung. 2 Vol. kalt gesättigtes Barytwasser mit 1 Vol. kalt gesättigter Lösung von salpetersaurem Baryt gemischt.

Zur Titerstellung der Quecksilberlösung misst man genau 10 cc der Harnstofflösung in ein Bechergläschen ab, lässt 19—19.5 cc der Quecksilberlösung auf einmal zufliessen und prüft dann, ob ein Tropfen der resultirenden Mischung auf einem Uhrglase (auf schwarzer Unterlage) mit einigen Tropfen Sodalösung versetzt (am besten vom Rande aus) einen weissen oder gelben Niederschlag giebt; letzterer darf erst nach einem Zusatz von 20.0 cc Quecksilberlösung auftreten. Geschieht dies schon früher, so ist die Quecksilberlösung zu concentrirt und muss entsprechend verdünnt werden; bedeutet a die zur Hervorbringung des gelblichen Niederschlags erforderliche Menge Quecksilberlösung, so erfährt man die auf 1000 cc derselben zuzusetzende Wassermenge x aus der Proportion: $a : 20 - a = 1000 : x$.

Soll nun auf diese Weise Harnstoff im Harn bestimmt werden, so ist zunächst die Phosphorsäure zu entfernen, und, falls einigermaassen erhebliche Mengen Chlor vorhanden sind, zweckmässig auch dieses. Zur Abscheidung der Phosphorsäure (auch Schwefelsäure) versetzt man 50 cc Harn mit 25 cc Barytmischung und filtrirt nach einigem Stehen durch ein trockenes Filter; 15 cc des Filtrats entsprechen 10 cc Harn. Nunmehr lässt man zu 15 cc Filtrat solange

Quecksilberlösung aus einer Bürette fliessen, bis der Niederschlag sich anscheinend nicht mehr vermehrt, und prüft dann wie angegeben mit Sodalösung; hat man nach einigen Proben den Endpunkt erreicht, so wiederholt man zweckmässig die Bestimmung mit einer neuen Menge Filtrat, indem man jetzt gleich auf einmal die ganze beim ersten Versuch gebrauchte Menge Quecksilberlösung zulaufen lässt und dann mit Soda prüft; fällt der Niederschlag noch rein weiss aus, so setzt man noch 0.1 cc Quecksilberlösung zu, prüft wieder und fährt so fort, bis der Endpunkt erreicht ist, was bei vorsichtigem Arbeiten schon nach Zusatz weniger Zehntelcubikcentimeter der Fall ist.

Aus der verbrauchten Menge Quecksilberlösung lässt sich nun leicht die Menge des in 15 cc Filtrat (= 10 cc Harn) enthaltenen Harnstoffs berechnen (die Zahl der verbrauchten Cubikcentimeter ist gleich der Anzahl Gramme Harnstoff in 1 l Harn); da aber, wie oben erwähnt, zur Erkennung der Endreaction ein bestimmter, nicht unerheblicher Quecksilberüberschuss erforderlich ist, so ist das Resultat der Analyse nur dann richtig, wenn für 15 cc Filtrat genau 30 cc Quecksilberlösung gebraucht worden sind, denn der Titer der letzteren ist mit Hülfe einer 2 proc. Harnstofflösung festgestellt worden. Hat man aber erheblich weniger Quecksilberlösung als 30 cc gebraucht, so ist das Resultat zu hoch, weil die dem wirklichen Harnstoffgehalte der Lösung entsprechende Menge Quecksilberlösung alsdann nicht hinreicht, um die ganze Mischung auf den für Anstellung der Endreaction nöthigen Gehalt an überschüssigem Quecksilberoxyd zu bringen (10 cc 2 proc. Harnstofflösung + 20 cc Quecksilberlösung enthalten 0.104 g überschüssiges Quecksilberoxyd, 1 cc der Mischung also 0.00347 g HgO; 10 cc 1 proc. Harnstofflösung + 10 cc Quecksilberlösung aber nur 0.052 g, also 1 cc nur 0.0026 g HgO, oder 0.00087 g zu wenig). Zur Correction des so entstehenden Fehlers zieht man nach Liebig die Anzahl der für 15 cc Filtrat verbrauchten Cubikcentimeter Quecksilberlösung von 30 ab und dividirt den Rest durch 5; die erhaltene Zahl ist gleich der Anzahl Zehntelcubikcentimeter, welche von der wirklich gebrauchten Anzahl abzuziehen sind. Hat man dagegen erheblich mehr als 30 cc Quecksilberlösung beim Titriren gebraucht, so verdünnt man zweckmässig den Harn so, dass die Mischung desselben mit Barytmischung annähernd 2 % Harnstoff enthält und wiederholt dann die Bestimmung.

Bereits oben wurde bemerkt, dass der Phosphorsäure- und Kochsalzgehalt des Harns störend auf die beschriebene Titrirung des Harnstoffs einwirkt; die löslichen Phosphate fällen salpetersaures

Quecksilberoxyd ebenfalls, das Chlornatrium dagegen setzt sich mit demselben in salpetersaures Natron und Quecksilberchlorid um:



$$Hg(ONO_2)_2 + 2\,NaCl = 2\,NaONO_2 + HgCl_2,$$

welch letzteres durch Harnstoff nicht gefällt wird. Beide bewirken demnach einen Mehrverbrauch an Quecksilberlösung und müssen entfernt werden, die Phosphorsäure durch Barytmischung, das Chlor dagegen auf die bei der Bestimmung desselben angegebene Weise. Viele andere Stoffe, wie namentlich Eiweiss, Blutfarbstoff, Allantoïn, kohlensaures Ammon (faulender Harn) u. s. w. sind ebenfalls von störendem Einflusse und müssen vor der Titrirung in geeigneter Weise entfernt werden.

b) Methode von BUNSEN[1]. Wird eine Harnstofflösung mit ammoniakalischer Chlorbaryumlösung auf 200—220° erhitzt, so werden unter Wasseraufnahme Chlorammonium und kohlensaurer Baryt gebildet:



$$H_2N \cdot CO \cdot NH_2 + 2\,H_2O + BaCl_2 = 2\,NH_4Cl + BaCO_3;$$

aus dem Gewichte des ausgeschiedenen kohlensauren Baryts kann dann die Menge des Harnstoffs berechnet werden (197 Th. $BaCO_3$ = 60 Th. CH_4N_2O).

Bei der Ausführung versetzt man zweckmässig 15 cc Harn (der nur 1% Harnstoff enthalten soll) mit dem gleichen Volumen alkalischer Chlorbaryumlösung (1 l kalt gesättigte Lösung mit 15—20 cc Natronlauge der Pharmak. germ. vermischt), filtrirt nach einigen Minuten durch ein trockenes Filter und bringt von dem völlig klaren Filtrat 15 cc in eine nicht zu weite Röhre von schwer schmelzbarem Glase, in welcher sich bereits 4—5 g krystallisirtes Chlorbaryum befinden, und zieht dieselbe unverzüglich in eine enge dickwandige Capillare aus. Die Röhre wird sodann 4½ Stunden auf 200—230° erhitzt, nach dem Erkalten geöffnet und der ausgeschiedene kohlensaure Baryt auf einem Filter gesammelt und gut ausgewaschen. Behufs der Wägung führt man ihn zweckmässig in Sulfat über, indem man ihn in verdünnter Salzsäure löst, auch die Röhre mit dieser Säure ausspült und die erhaltene Lösung kochend heiss mit verdünnter Schwefelsäure fällt; der niedergeschlagene schwefelsaure Baryt wird dann nach bekannten Regeln gesammelt, ausgewaschen, geglüht und gewogen; 233 Th. $BaSO_4$ = 60 Th. Harnstoff.

Diese Methode giebt bei Anwendung von reinem Harnstoff sehr genaue Resultate; bei ihrer Anwendung auf Harn ist aber zu be-

1 BUNSEN, Ann. d. Chemie u. Pharm. LXV. S. 375. Vgl. besonders noch: PEKELHARING, Arch. nécrl. X. p. 56; BUNGE, Ztschr. f. analyt. Chemie. XIII. S. 128; E. SALKOWSKI, Ztschr. f. physiol. Chemie. I S. 44 u. IV. S. 61.

achten, dass auch Kreatinin, Zucker, Amidosäuren u. s. w. mit alkalischer Chlorbaryumlösung erhitzt kohlensauren Baryt entstehen lassen.

c) Methode von Knop-Hüfner[1]. Versetzt man eine Harnstofflösung mit einer Lösung von unterbromigsaurem Natron, so wird derselbe unter Bildung von Kohlensäure, Stickstoff, Wasser und Bromnatrium zersetzt:



$$H_2N \cdot CO \cdot NH_2 + 3\,KOBr = CO_2 + N_2 + 2\,H_2O + 3\,NaBr;$$

enthält die Bromlauge eine genügende Menge freies Natron, so wird die Kohlensäure davon gebunden, und nur der Stickstoff entweicht unter Aufschäumen. Aus dem Volum desselben kann die Menge des Harnstoffs berechnet werden.

Die zur Ausführung der Zersetzung nöthige Bromlauge bereitet man durch Auflösen von 5 cc Brom in einem Gemisch von 70 cc 30 proc. Natronlauge (spec. Gew. 1.33) mit 180 cc. Wasser; die Lösung hält sich einige Tage, doch zersetzt sich das unterbromigsaure Natron allmählich in Bromnatrium und bromsaures Natron, welches nicht auf Harnstoff einwirkt. Die Zersetzung des Harns wird in einem besonderen Apparate (Hüfner, a. a. O., Falck[2] und viele Andere) vorgenommen, welcher das Aufsammeln des Stickgases gestattet; letzteres wird nach eudiometrischen Principien gemessen. 1 g Harnstoff sollte bei 0° und 760 mm Barom. 372.7 cc trockenes Stickgas liefern; gewöhnlich erhält man aber nur bis 354 cc, doch giebt Falck an, mit seinem Apparate die theoretische Menge fast genau erhalten zu haben. Auch bei dieser Methode sind Fehlerquellen zu berücksichtigen, welche in der Anwesenheit anderer stickstoffhaltiger Verbindungen, die ebenfalls mit Bromlauge Stickstoff entwickeln, gegeben sind.

d) Methode zur Bestimmung des Gesammtstickstoffs nach Schneider-Seegen[3]. Bei manchen, namentlich Stoffwechseluntersuchungen pflegt man nicht den Harnstoff, sondern den gesammten Stickstoffgehalt des Harns zu bestimmen. Dies geschieht am bequemsten nach der Methode von Schneider-Seegen, indem man den Harn in einem langhalsigen Kölbchen von ca. 100 cc Inhalt mit Natronkalk erhitzt und das gebildete Ammoniak in einem gemessenen Volum Normalschwefelsäure auffängt. Durch Zurücktitriren derselben erfährt man die durch das gebildete Ammoniak neutralisirte Menge, aus welcher man dann die Menge des Stickstoffs berechnet (98 Th. H_2SO_4 = 28 Th. N).

1 Knop-Hüfner, Journ. f. pract. Chemie. (2) III. S. 1; Ztschr. f. physiol. Chemie. I. S. 350. 2 Falck, Arch. f. d. ges. Physiologie. XXVI. S. 391.
3 Schneider-Seegen, Arch. f. pathol. Anat. XXIX. S. 564.

B) Harnsäure.

Die Harnsäure ist in Wasser sehr schwer löslich und wird aus alkalischen Lösungen durch verdünnte Salzsäure fast völlig ausgefällt. Nach Heintz[1] kann man daher die Menge derselben im Harn auf die Weise bestimmen, dass man zu 200 cc Harn 10 cc Salzsäure setzt und die nach 48 Stunden krystallinisch ausgeschiedene Harnsäure auf einem gewogenen Filter sammelt, mit möglichst wenig Wasser auswäscht, trocknet und wägt. Die so erhaltenen Resultate sind aber nicht ganz genau, da einerseits mit der Harnsäure immer etwas Farbstoff mit ausfällt und dieselbe braun färbt, andererseits eine nicht unbeträchtliche, übrigens wechselnde Menge davon gelöst bleibt. E. Salkowski[2] fällt deshalb, wenn es sich um ganz genaue Bestimmungen handelt, den Harn mit Magnesiamixtur (50 cc auf 250 cc), filtrirt sofort durch ein trockenes Filter und versetzt 240 cc des Filtrats mit 3proc. salpetersaurer Silberlösung, wodurch alle Harnsäure als Silber-Magnesiadoppelsalz ausgefällt wird. Der flockige Niederschlag wird sofort filtrirt, ausgewaschen, dann unter Wasser mit Schwefelwasserstoff zersetzt, aufgekocht, heiss filtrirt und ausgewaschen, Filtrat und Waschwässer auf ein geringes Volum eingedampft und dann wie gewöhnlich mit Salzsäure gefällt. Nach 24 Stunden wird die ausgeschiedene Harnsäure gesammelt und gewogen; für je 10 cc Waschwasser werden 0.00048 g Harnsäure zu der gewogenen Menge hinzu gerechnet.

C) Kreatinin.

Zur Bestimmung des Kreatinins benutzt Neubauer[3] die Eigenschaft desselben, mit Chlorzink eine erst in 9217 Th. 98proc. Alkohol lösliche Verbindung einzugehen. 2—300 cc Harn werden mit etwas Kalkmilch und Chlorcalcium gefällt, Filtrat und Waschwasser möglichst schnell auf dem Wasserbade zum stärksten Syrup verdunstet und noch warm mit 40—50 cc 95proc. Alkohol vermischt. Nach 6—8stündigem Stehen in der Kälte wird filtrirt, der Rückstand mit kleinen Mengen Weingeist gewaschen, Filtrat und Waschflüssigkeit, wenn nöthig, durch Verdampfen auf 50—60 cc gebracht und nach dem Erkalten mit etwa 0.5 cc alkoholischer Chlorzinklösung versetzt, 2—3 Tage im Keller stehen gelassen, der Niederschlag auf

---

1 Heintz, Müller's Arch. f. Physiol. 1846. S. 383; Ann. d. Chemie u. Pharm. CXXX. S. 179.

2 E. Salkowski, Arch. f. d. ges. Physiologie. V. S. 210.

3 Neubauer, Anleitung zur Analyse des Harns. 7. Aufl. S. 229.

einem gewogenen Filter gesammelt, mit Weingeist gewaschen, getrocknet und gewogen. 100 Th. Kreatininchlorzink = 62.44 Th. Kreatinin.

D) Oxalsäure.

Die Oxalsäure wird stets als oxalsaurer Kalk, welcher in Essigsäure fast absolut unlöslich ist, abgeschieden. Zu diesem Zwecke fällt man nach NEUBAUER[1] den Harn (4—600 cc) mit Chlorcalcium und Ammoniak und löst den Niederschlag in möglichst wenig Essigsäure auf; nach 24 Stunden filtrirt man den ungelösten, aus oxalsaurem Kalk mit etwas Harnsäure bestehenden Niederschlag ab, wäscht ihn aus und löst durch ein wenig Salzsäure das Oxalat daraus auf. Das Filtrat wird mit Ammoniak gefällt, nach 24 Stunden der Niederschlag gesammelt, gewaschen, getrocknet und nach starkem Glühen als CaO gewogen. 56 Th. CaO entsprechen 90 Th. $C_2O_4H_2$.

E) Hippursäure und Benzoesäure.

Hippursäure und Benzoësäure können nach demselben Verfahren aus Harn abgeschieden werden. Zu diesem Zwecke verdampft man letzteren unter jeweiligem Zusatz von etwas kohlensaurem Natron zum Syrup, zieht diesen mit 90—95 % Alkohol aus, filtrirt, verdampft den Alkohol, säuert den Rückstand mit Schwefelsäure an und schüttelt mit 10% Alkohol haltendem Aether (SALKOWSKI[2]) oder Essigäther (BUNGE u. SCHMIEDEBERG[3]) aus, verdunstet die ätherische Lösung, kocht den Rückstand mit Wasser aus, filtrirt, sättigt mit Kalkmilch, entfernt den überschüssigen Kalk mit Kohlensäure, filtrirt, schüttelt mit Aether aus, dampft die restirende Lösung der Kalksalze ein, zersetzt mit Salzsäure und schüttelt nochmals mit Aether oder Essigäther aus. Diese Lösung hinterlässt beim Verdunsten einen Rückstand, der bei Anwesenheit von Hippursäure oder Benzoësäure nach einiger Zeit krystallisirt; die Krystalle werden auf Thonplatten getrocknet. Durch Petroleumäther können die genannten beiden Säuren getrennt werden, da dieser nur die Benzoësäure löst. Das Verfahren giebt übrigens nur annähernde Resultate.

F) Freie und gepaarte Schwefelsäure.

Nach BAUMANN[4] kann man die freie und die gepaarte Schwefelsäure (Aetherschwefelsäure) auf folgende Weise neben einander

1 NEUBAUER, Anleitung zur Analyse des Harns. 7. Aufl. S. 131.
2 SALKOWSKI, Die Lehre vom Harn. S. 134.
3 BUNGE u. SCHMIEDEBERG, Arch. f. exper. Pathol. VI. S. 233.
4 BAUMANN, Ztschr. f. physiol. Chemie. I. S. 71.

bestimmen. 100 cc Harn werden mit Essigsäure angesäuert, bis fast zum Sieden erhitzt und dann mit Chlorbaryum versetzt; nachdem sich der Niederschlag (der freien Schwefelsäure entsprechend) klar abgesetzt hat, wird er abfiltrirt und mit Wasser ausgewaschen, hierauf mit etwas verdünnter Salzsäure und dann wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet, geglüht und gewogen. Das Filtrat und die Waschwässer werden nun mit Salzsäure angesäuert und erhitzt, bis sich der neuerdings gebildete Niederschlag von schwefelsaurem Baryt (der gebundenen Schwefelsäure entsprechend) klar abgesetzt hat, worauf er abfiltrirt, mit Wasser, dann mit heissem Alkohol gewaschen, getrocknet, geglüht und gewogen wird. E. SALKOWSKI[1] zieht vor, in einer Portion die gesammte Schwefelsäure nach dem Ansäuern mit Salzsäure zu bestimmen, in einer anderen aber die freie durch ein Gemisch von 2 Vol. Barytwasser + 1 Vol. Chlorbaryumlösung auszufällen und im Filtrat nach dem Ansäuern mit Salzsäure die gebundene Schwefelsäure wie oben niederzuschlagen. Die Differenz beider Bestimmungen ergiebt die Menge der freien Schwefelsäure. 233 Th. $BaSO_4 = 98$ Th. SO_4H_2.

G) Phenol.

Die Bestimmung des Phenols beruht auf der Fällbarkeit wässriger Lösungen desselben durch Bromwasser, wobei sich Tribromphenol ausscheidet (LANDOLT[2]). Etwa 3—500 cc Harn werden mit ca. $^1/_5$ verdünnter Salzsäure versetzt und destillirt, bis das Destillat durch Bromwasser nicht mehr getrübt wird; das gesammte Destillat wird sodann filtrirt und mit Bromwasser gerade bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach mehrstündigem Stehen wird der Niederschlag auf einem über Schwefelsäure getrockneten Filter gesammelt, gewaschen, im Dunkeln über Schwefelsäure getrocknet und gewogen. 331 Th. $C_6H_3Br_3O = 94$ Th. C_6H_6O.

Kresol, welches sich unter Umständen im Destillate von saurem Harn befindet, giebt mit Bromwasser einen Niederschlag mit annähernd 4 At. Brom: $C_7H_4Br_4O$, der sich aber bei Gegenwart von freiem Brom unter Kohlensäureentwicklung in Tribromphenol umwandelt:



$$C_7H_4Br_4O + 2\,Br_2 + 2\,H_2O = C_6H_3Br_3O + CO_2 + 5\,HBr$$

(BAUMANN und BRIEGER[3]).

1 E. SALKOWSKI, Arch. f. pathol. Anatomie. LXXIX. S. 551.
2 LANDOLT, Ber. d. deutsch. chem. Ges. IV. S. 770. Vgl. auch: KOPPESCHAAR, Ztschr. f. analyt. Chemie. XV. S. 233; GIACOSA, Ztschr. f. physiol. Chemie. VI. S. 43.
3 BAUMANN u. BRIEGER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XII. S. 804.

H) Indigo (Harnindican).

Zur Bestimmung des Indigos bedient man sich nach JAFFÉ[1] der Zersetzung des Indicans durch Chlorkalk in saurer Lösung, wobei Indigblau ausgeschieden wird. 1—1½ l Harn wird mit Chlorcalcium und etwas Kalkmilch von Phosphorsäure befreit, filtrirt und auf dem Wasserbade zum dicken Syrup eingedampft, wobei die Reaction eventuell durch zeitweiligen Zusatz von etwas Sodalösung stets alkalisch erhalten werden muss. Der Rückstand wird mit ca. 500 cc starkem Alkohol einige Minuten erwärmt, nach 12—24 Stunden filtrirt, der Alkohol vom Filtrat abgedunstet, der Rückstand in viel Wasser gelöst und mit nicht überschüssiger, sehr verdünnter Eisenchloridlösung gefällt, filtrirt, das Filtrat mit Ammoniak gefällt, aufgekocht, filtrirt und auf 200—250 cc eingedampft. Von dieser genau gemessenen Flüssigkeit wird ein aliquoter Theil dazu benutzt, um zu ermitteln, wie stark derselbe verdünnt werden kann, so dass 10 cc der verdünnten Flüssigkeit durch einen Tropfen gesättigter Chlorkalklösung eben noch gebläut werden. Da nun empirisch ermittelt worden ist, dass das Maximum der Indigoausbeute erhalten wird, wenn man zu 10 cc der ursprünglichen Indicanlösung etwa halb soviel Tropfen derselben Chlorkalklösung setzt, als man Volumina Wasser zur Verdünnung bis zum Eintritt eben noch deutlicher Blaufärbung durch einen Tropfen Chlorkalklösung in 10 cc Flüssigkeit brauchte, so kann man aus dem obigen Verdünnungsversuche leicht die zur Abscheidung des Indigos nöthige Menge Chlorkalklösung berechnen. Z. B. wenn man gefunden hat, dass bei 8facher Verdünnung 10 cc der Flüssigkeit durch 1 Tropfen Chlorkalklösung gerade noch sichtbar gebläut werden, so setzt man auf je 10 cc der ursprünglichen Indicanlösung 4 Tropfen Chlorkalklösung zu, auf 200 cc also 80 Tropfen; bei 10facher Verdünnung dagegen 5, bez. 100 Tropfen u. s. w. Man versetzt dann 200 cc der ursprünglichen Indicanlösung mit dem gleichen Volum Salzsäure und hierauf unter gutem Umrühren mit der berechneten Anzahl Tropfen Chlorkalklösung, lässt 12—24 Stunden stehen, filtrirt durch ein mit Salzsäure ausgezogenes, gewogenes Filter aus dickem Papier, wäscht mit kaltem und heissem Wasser, dann mit verdünntem heissem Ammoniak und wieder mit Wasser aus, trocknet bei 105° und wägt. — Ein colorimetrisches Verfahren ist von E. SALKOWSKI[2] angegeben worden.

1 JAFFÉ, Arch. f. d. ges. Physiologie. III. S. 448.
2 E. SALKOWSKI, Arch. f. pathol. Anat. LXVIII S. 407.

I) Chlor.

Von den vielen zur Bestimmung des Chlors im Harn angegebenen Methoden soll hier nur die von VOLHARD[1] beschrieben werden in der Form, in welcher dieselbe von E. SALKOWSKI[2] für den Harn benutzt wird. Das Princip derselben ist folgendes: setzt man zu einer eisenoxydhaltigen Silberlösung eine Lösung von Rhodankalium oder -ammonium, so tritt eine Rothfärbung der Flüssigkeit durch Bildung von Eisenrhodanid erst dann ein, wenn alles Silber als in Salpetersäure unlösliches Rhodansilber gefällt ist. Um nun in einer Lösung das Chlor zu bestimmen, fällt man dasselbe mit einer bekannten, überschüssigen Silbermenge aus und titrirt den Ueberschuss des letzteren mit Rhodanlösung. Die Silberlösung bereitet man durch Auflösen von 29.075 g reinem geschmolzenem salpetersaurem Silber zu 1 l (1 cc = 0.01 g $NaCl$), die Rhodanlösung durch Auflösen von 6—7 g käuflichem Rhodanammonium in 1100 cc Wasser; als Eisensalz nimmt man zweckmässig reinen Ammoniakeisenalaun in kalt gesättigter Lösung. Den Titer der Rhodanlösung stellt man fest, indem man zu 10 cc Silberlösung etwa 100 cc Wasser, 4 cc reine Salpetersäure und 5 cc Eisenlösung setzt und nunmehr von der Rhodanlösung bis zur bleibenden schwach röthlichen Färbung aus einer Bürette zufliessen lässt, welcher Punkt sehr leicht zu treffen ist. Alsdann verdünnt man die Rhodanlösung zweckmässig so, dass 25 cc derselben = 10 cc Silberlösung sind.

Um nun das Chlor im Harn zu bestimmen, bringt man nach SALKOWSKI 10 cc davon in ein 100 cc Kölbchen, setzt 50 cc Wasser, dann 4 cc reine Salpetersäure von 1.2 spec. Gew. und 15 cc Silberlösung hinzu und schüttelt kräftig, bis sich der Niederschlag gut absetzt. Dann füllt man bis zur Marke auf, filtrirt durch ein trockenes Filter, setzt zu 80 cc Filtrat 5 cc Eisenlösung und titrirt nun mit Rhodanlösung. Bei Hundeharn nimmt man besser auf 10 cc Harn nur 25 cc Wasser und 25 cc Salpetersäure, kocht nach dem Silberzusatz auf, füllt nach dem Erkalten bis zur Marke und verfährt wie angegeben weiter.

Statt des frischen Harns kann man auch die Asche desselben benutzen, zu welchem Zwecke man 10 cc desselben mit 1 g chlorfreier wasserfreier Soda und 3—5 g chlorfreiem Salpeter in einer Platinschale vorsichtig eindampft und schmilzt; die Schmelze wird in Wasser gelöst, mit Schwefelsäure stark angesäuert, mit überschüs-

1 VOLHARD, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXC. S. 1.
2 E. SALKOWSKI, Ztschr. f. physiol. Chemie. V. S. 285.

siger Silberlösung versetzt und gekocht, bis die salpetrige Säure entfernt ist; nach dem Erkalten titrirt man wie angegeben (F. A. FALCK[1]). Andere Methoden s. bei SALKOWSKI und LEUBE, Der Harn. S. 170.

K) Phosphorsäure.

Die bequemste Methode zur Bestimmung der Phosphorsäure ist die durch Titriren mit Uranlösung. Dieselbe beruht darauf, dass aus einer mit Essigsäure angesäuerten Lösung phosphorsaurer Alkalien und alkalischer Erden durch Zusatz von essigsaurem oder salpetersaurem Uran alle Phosphorsäure als phosphorsaures Uran $PO_4(UrO)_2H$ ausgefällt wird; ein Ueberschuss von Uran giebt sich durch einen röthlichbraunen Niederschlag auf Zusatz von Ferrocyankalium zu erkennen.

Behufs Ausführung der Bestimmung bereitet man sich eine Lösung von circa 33 g gelbem Uranoxydnatron in Salpetersäure oder Essigsäure und verdünnt auf 1100 cc; ferner eine Lösung von 10.085 g trockenem, aber nicht verwittertem, phosphorsaurem Natron ($Na_2HPO_4 + 12\,H_2O$) zu 1 l, welche also 0.2 g P_2O_5 in 100 cc enthält und deren Gehalt man eventuell durch Abdampfen und Glühen des Rückstandes ($Na_4P_2O_7$) controlirt. Ausserdem bedarf man noch einer Lösung von ca. 100 g essigsaurem Natron + 100 cc Essigsäure, auf 1 l verdünnt. Man bringt nun 50 cc der Phosphatlösung + 5 cc Acetatlösung in einem Becherglas zum beginnenden Kochen und lässt Uranlösung aus einer Bürette zufliessen, bis ein herausgenommener Tropfen, mit einem Tropfen Ferrocyankaliumlösung versetzt, an der Berührungsfläche einen bräunlichen Ring zeigt, der auch noch erscheint, wenn man die Flüssigkeit noch ein paar Minuten gekocht hat. Man verdünnt dann eventuell die Uranlösung so, dass 20 cc derselben = 50 cc Phosphatlösung sind. Im Harn wird die Bestimmung genau ebenso ausgeführt.

L) Kali und Natron.

Die Bestimmung der Alkalien geschieht in der Weise, dass man 3 Vol. Harn mit 2 Vol. Barytwasser und 1 Vol. Chlorbaryum ausfällt, durch ein trockenes Filter filtrirt und ein gemessenes Volum des Filtrats in einer Platinschale verdampft und verascht. Der Rückstand wird in wenig verdünnter Salzsäure gelöst, mit Ammoniak und kohlensaurem Ammon gefällt, filtrirt, eingedampft, gelinde geglüht, wieder gelöst, mit ein paar Tropfen Ammoniak, oxalsaurem

---

1 F. A. FALCK, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VIII. S. 12.

Ammon und kohlensaurem Ammon versetzt, nach längerem Stehen filtrirt, mit einigen Tropfen Salzsäure versetzt und in einem gewogenen Platinschälchen eingedampft, gelinde geglüht und gewogen. Dieser Rückstand besteht aus Chlorkalium und Chlornatrium, welche auf bekannte Weise durch Eindampfen mit überschüssigem Platinchlorid und Ausziehen des Rückstandes mit 80 % Alkohol getrennt werden können.

M) Kalk und Magnesia.

Die Erdalkalien werden ebenfalls in ein und derselben Harnportion bestimmt. Man säuert 100 cc Harn mit Essigsäure an und fällt heiss mit oxalsaurem Ammon; der Niederschlag ist oxalsaurer Kalk, den man behufs Entfernung mit niedergefallener Spuren von Magnesia in Salzsäure löst und nochmals mit Ammoniak fällt, dann abfiltrirt, auswäscht, trocknet und durch starkes Glühen in Aetzkalk (CaO) überführt, welcher gewogen wird. Aus dem (eingedampften) Filtrate vom Kalkniederschlage wird durch Zusatz von ca. $^1/_2$ Vol. Aetzammoniak die Magnesia als phosphorsaure Ammonmagnesia gefällt, welche man nach einigen Stunden abfiltrirt, mit verdünntem Ammoniak auswäscht, durch Glühen in Pyrophosphat ($Mg_2P_2O_7$) überführt und wägt. 222 Th. $Mg_2P_2O_7 = 80\ MgO$.

N) Ammoniak.

Die Bestimmung des Ammoniaks geschieht zweckmässig nach der Methode von SCHLÖSING[1]. Man bringt in eine flache Glasschale 20 cc klaren Harn und ebenso viel Kalkmilch, setzt ein anderes Schälchen mit 5 cc Normalschwefelsäure (oder doch einer verdünnten Mineralsäure von bekanntem Gehalt) darüber und bedeckt das Ganze sofort mit einer luftdicht abschliessenden Glasglocke. Nach einigen Tagen öffnet man den Apparat und titrirt die Säure zurück, woraus man dann die Menge des absorbirten Ammoniaks berechnet.

Eine andere Methode ist von SCHMIEDEBERG[2] angegeben worden; dieselbe beruht auf der Fällung des Ammoniaks mit Platinchlorid unter Zusatz von Aetheralkohol, Reduction des Niederschlags mit Zink und Salzsäure, Austreiben des Ammoniaks durch Kochen mit gebrannter Magnesia und Auffangen desselben in titrirter Säure.

1 NEUBAUER u. VOGEL, 7. Aufl. S. 240.
2 SCHMIEDEBERG, Arch. f. exper. Pathol. VII. S. 166.

ANHANG.

Der Schweiss.

Der Schweiss ist eine klare, dünne, wässrige Flüssigkeit von schwach salzigem Geschmack und eigenthümlichem, je nach der Körperstelle, von der er stammt, verschiedenem Geruche. Er reagirt im frischen Zustande unter gewöhnlichen Umständen etwas sauer; wird indessen die Hautoberfläche vor dem Schwitzen erst gründlich gereinigt, namentlich von Hautsalbe befreit, so reagirt er frisch stets alkalisch (Trümpy und Luchsinger[1]). Zur Gewinnung grösserer Mengen von Schweiss kann man Personen auf einer metallenen Rinne im Dampfbade in mit Wasserdampf gesättigter Luft bei Körpertemperatur schwitzen lassen (Favre[2]); vom Arm erhält man den Schweiss, wenn man ihn in einen Kautschukbeutel, der an seinem unteren Ende in ein Fläschchen mündet, steckt (Anselmino, Schottin[3]); von anderen Körpertheilen durch Abwischen mit reinem Fliesspapier oder reinen Schwämmen; in allen Fällen ist eine gründliche vorhergehende Reinigung der Haut von Epidermisschuppen u. s. w. nöthig, von denen das gewonnene Secret doch immer geringe Mengen (Funke fand 0.19 bis 0.31 %) aufgeschwemmt enthält. Beim Stehen wird auch saurer Schweiss allmählich alkalisch, indem er in Zersetzung geräth.

Die chemische Zusammensetzung des Schweisses ist noch sehr ungenügend erforscht; im Allgemeinen stellt derselbe eine sehr verdünnte Lösung (gef. 97.7—99.5 % Wasser) von Salzen und z. Th. noch ganz unbekannten organischen Stoffen dar. Mit Sicherheit hat man darin nachgewiesen: Ameisensäure, Essigsäure (Funke[4]), Buttersäure (Schottin; L. Meyer[5] konnte keine höheren Fettsäuren als Ameisensäure und Essigsäure nachweisen), Spuren von Fetten (Krause[6], Meissner[7]), Harnstoff (0.088 % Picard[8], 0.11—0.20 % Funke = 16 bez. 11.7 % des festen Rückstandes); Kreatinin (Capranica[9]); von Salzen: Chloralkalien, phosphorsaure, schwefelsaure Alkalien, Ammoniak, Kalk, Eisenoxyd. Favre giebt an, im Schweisse eine eigenthümliche stickstoffhaltige Säure: Hidrotinsäure, gefunden

---

1 Trümpy u. Luchsinger, Arch. f. d. ges. Physiologie. XVIII. S. 494.
2 Favre, Compt. rendus. XXXV. p. 721.
3 Schottin, De sudore. Diss. Lipsiae 1851; Arch. f. physiol. Heilk. XI. S. 73.
4 Funke, Moleschott's Unters. z. Naturl. IV. S. 36.
5 L. Meyer, Stud. d. physiol. Instit. zu Breslau. 1863. S. 168.
6 Krause, Handwörterb. d. Physiol. II. S. 146.
7 Meissner, Ztschr. f. ration. Med. (3) I. S. 288.
8 Picard, De la présence de l'urée dans le sang etc. Thèse. Strassbourg 1856.
9 Capranica, Bull. della R. Accad. med. di Roma. 1882. No. 6.

zu haben; doch hat er sie nicht näher untersucht. Sehr wahrscheinlich ist das Vorkommen ähnlicher Chromogene wie im Harn; blaue Schweisse sind öfters beobachtet worden, deren Farbstoff von Bizio[1], in einem anderen Falle von Hofmann[2] als Indigo erkannt wurde; in andern Fällen ist die Natur des Farbstoffs nicht näher festgestellt worden. Nach Benzoësäuregenuss sollen sich Spuren von Hippursäure im Schweisse finden (G. H. Meissner[3]); nach Einnahme von arsenigsaurem Kali arsenige Säure, von arsensaurem Natron Arsensäure; von arsensaurem Eisenoxyd nur Arsensäure, während das Eisen in den Harn übergeht; von Quecksilberjodid Sublimat, während das Jod im Speichel und Harn erscheint, ebenso nach Genuss von Jodkalium (Bergeron et Lemattre[4]; Cantu hatte früher nach Jodkaliumgenuss Jod im Schweiss gefunden). Bei sehr starkem Schwitzen fand Leube[5] auch Spuren von Eiweiss, welches sich wie Serumalbumin verhielt, im Schweiss (bis 0.023 %). Derselbe[6] konnte auch wiederholt beobachten, dass bei starkem Schwitzen die Harnstoffmenge im Harn sank, gegenüber einer vorher constanten und nachher wieder erhöhten Harnstoffausscheidung im Harn, und diese Erscheinung trat auch ein, als während des Schwitzens so viel Wasser getrunken wurde, dass die Harnmenge nicht vermindert, sondern sogar erhöht wurde; die Harnstoffausscheidung im Schweiss ist also unabhängig von der im Harn.

ZWEITES CAPITEL.

Die Milch.

Wenn die weibliche Brustdrüse aus dem ruhenden in den thätigen Zustand übergeht, so sondert sie vor und während der ersten Tage nach der Geburt das Colostrum, von da an aber die zur Ernährung des Kindes geeignete Milch ab. Das **Colostrum** ist eine trübe, gelbliche Flüssigkeit, in welcher hauptsächlich sog. Colostrumkörperchen (wahre Zellen, die in fortwährendem Zerfall begriffen

1 Bizio, Wiener acad. Sitzungsber. XXXIX. S. 33.
2 Hofmann, Wiener med. Wochenschr. 1873. S. 292.
3 G. H. Meissner, De sudoris secretione. Diss. Lipsiae 1859.
4 Bergeron et Lemattre, Arch. général. de méd. IV. p. 173.
5 Leube, Virchow's Arch. XLVIII. S. 181.
6 Derselbe, Ebenda. L. S. 301.

sind) und nur wenig Milchkügelchen aufgeschwemmt sind; es enthält viel Albumin, kein oder nur wenig Caseïn, wenig Fett, Milchzucker und Salze. Infolge des grossen Albumingehaltes coagulirt es auch beim Erhitzen, während die Milch ein solches Verhalten nicht zeigt. Im Allgemeinen steht also das Colostrum dem Blutserum näher als die Milch. Allmählich ändert sich aber die Zusammensetzung des Colostrums, es wird milchähnlicher; das Albumin nimmt ab, Caseïn und Fett nehmen zu, und die Colostrumkörperchen verschwinden mehr und mehr, während die Milchkügelchen in immer grösserer Menge erscheinen. Dabei wird das Secret immer weisser und undurchsichtiger, bis es endlich die Eigenschaften der eigentlichen Milch erlangt, welche sich dann bis zu Ende der Lactation nicht mehr merklich ändern.

Clemm[1] fand folgende Zusammensetzung des Frauencolostrums:

Bestandtheile in 1000 Theilen	4 Wochen vor der Geburt		17 Tage vor der Geburt	9 Tage vor der Geburt	24 Stunden nach der Geburt	2 Tage nach der Geburt
Wasser	945.24	851.97	851.72	858.55	842.99	867.88
Feste Stoffe	54.76	148.03	148.28	141.45	157.01	132.12
Albumin	28.81	69.03	74.77	80.73	—	—
Caseïn	—	—	—	—	—	21.82
Butter	7.07	41.30	30.24	23.47	—	48.63
Milchzucker	17.27	39.45	43.69	36.37	—	60.99
Salze	4.41	4.43	4.48	5.44	5.12	—

In den Salzen überwiegt das Kali das Natron, der Kalk die Magnesia, die Salzsäure und die Phosphorsäure die Schwefelsäure; phosphorsaures Eisenoxyd ist nur in Spuren vorhanden.

Das Colostrum der Kühe enthält nach Fleischmann[2] durchschnittlich: 78.7% Wasser, 7.3% Caseïn, 7.5% Albumin, 4.0% Fett, 1.5% Milchzucker und 1.0% Salze. Crusius[3] fand bei einer Kuh im Colostrum gleich nach dem Kalben 8.5% Albumin, nach 1 Tag 6.4%, nach 3 Tagen 3.4%, nach 7 Tagen 1.9%, nach 21 Tagen 0.6%.

Die Milch[4] ist eine undurchsichtige Flüssigkeit, deren Farbe bald bläulich weiss, bald rein weiss, bald gelblich weiss ist. Sie enthält nur noch vereinzelte Colostrumkörperchen, dagegen ausserordentlich viel Milchkügelchen von 0.01—0.0015 mm Durchmesser,

1 Clemm, R. Wagner, Handwörterb. d. Physiol. II. S. 464. — v. Gorup-Besanez, Physiol. Chemie. 3. Aufl. S. 432.
2 Fleischmann, Das Molkereiwesen. S. 56.
3 Crusius, Journ. f. pract. Chemie. LXVIII. S. 5.
4 Die folgenden Angaben beziehen sich grösstentheils auf Kuhmilch.

und eine staubfeine Trübung, welche aus ungelöstem Caseïn bestehen soll. Die Milchkügelchen bestehen fast nur aus Fett (Butter) mit etwas Cholesterin und Lecithin, den gewöhnlichen Verunreinigungen der Fette; ob dieselben eine eiweisshaltige Membran besitzen, ist noch nicht sicher festgestellt. Die weisse Farbe und Undurchsichtigkeit der Milch rührt zum grössten Theile von der Anwesenheit der suspendirten Milchkügelchen her, indessen sind auch fettfreie Caseïnlösungen, welche phosphorsauren Kalk enthalten, nicht vollkommen durchsichtig, sondern mehr oder weniger opalescent und im auffallenden Lichte weisslich. Ueber die Reaction der frischen Milch ist viel gestritten worden; die Einen fanden sie sauer (Hundemilch reagirt stets sauer), Andere neutral oder alkalisch; SOXHLET[1] zeigte sodann, dass die (Kuh-) Milch amphoter reagirt, d. h. empfindliches blaues Lakmuspapier röthet, rothes dagegen bläut. HEINTZ[2] bestätigte diesen Befund, wies aber gleichzeitig nach, dass blaues Lakmuspapier nicht eigentlich roth und rothes nicht wirklich blau gefärbt werde, dass vielmehr beide mit Milch denselben violetten Farbenton annehmen, der nur durch Contrast gegen blau roth und umgekehrt gegen roth blau erscheint. Die Erscheinung beruht auf der gleichzeitigen Anwesenheit sauer (NaH_2PO_4) und alkalisch (Na_2HPO_4) reagirender Salze. Nach VOGEL[3] färbt frische Milch möglichst neutrale Lakmustinctur zunächst röthlich, welche Farbe aber beim Stehen, Schütteln, Umgiessen oder Kochen in Blau übergeht; auf Curcuma reagirt Milch nicht alkalisch. Wird die Milch gekocht, so reagirt sie dann stärker alkalisch wie zuvor, eine Erscheinung, die sich auch bei anderen eiweisshaltigen Flüssigkeiten (Blutserum u. s. w.) beobachten lässt und zum Theil auf dem Entweichen von Kohlensäure beruht. Ausserdem entweicht auch etwas Schwefelwasserstoff, welchem die gekochte Milch ihren eigenthümlichen Geruch und Geschmack verdankt (SCHREINER[4]). Während des Kochens schäumt Milch sehr stark, bildet eine Haut auf der Oberfläche, welche sich nach dem Abheben wieder erneuert, coagulirt aber nicht; die in ihr enthaltene geringe Menge Albumin wird dabei jedenfalls in Albuminat verwandelt, welches in der alkalischen Flüssigkeit gelöst bleibt, ähnlich wie dies auch beim Aufkochen verdünnten Blutserums der Fall ist. Wird dagegen Milch im zugeschmolzenen Rohre auf 130—150° erhitzt, so coagulirt sie vollständig.

1 SOXHLET, Journ. f. pract. Chemie. (2) VI. S. 1.
2 HEINTZ, Ebenda. VI. S. 374.
3 VOGEL, Ebenda. VIII. S. 137.
4 SCHREINER, Chem. Centralbl. (3) IX. S. 588.

Beim Stehen kann die Milch verschiedene Veränderungen erleiden. Zunächst steigen die Milchkügelchen zum Theil in die Höhe und bilden eine dickliche, gelbliche Schichte, den Rahm (Sahne) auf der Oberfläche; wird derselbe in der Kälte stark geschlagen oder geschüttelt, so vereinigen sich die Milchkügelchen und setzen sich als Butter ab. Dasselbe Verhalten zeigt auch die Milch direct, nur kann man aus ihr die Butter nicht so leicht gewinnen wie aus Rahm. Der ganze Vorgang beruht höchst wahrscheinlich darauf, dass in der erkalteten Milch die Fetttröpfchen (Milchkügelchen) im überschmolzenen Zustande vorhanden sind, in Folge der starken Erschütterungen aber erstarren, wobei alsdann die Berührung schon fertiger Butter mit den noch nicht erstarrten Tröpfchen letztere sofort ankleben und fest werden lässt (SOXHLET[1]). Die rückständige fettarme Milch wird Buttermilch genannt.

Schon während des Aufsteigens der Milchkügelchen erleidet die Milch noch eine andere Veränderung, welche sich durch Abnahme der alkalischen Reaction und schwächere oder stärkere Gerinnung beim Kochen, z. B. der Buttermilch, zu erkennen giebt. Allmählich wird sie dickflüssiger, gesteht zu einer zitternden Gallerte, welche sich zunächst noch in Stücke schneiden lässt, aber bald in dicke klumpige Massen und eine klare Flüssigkeit, das Milchserum, zerfällt. Der Niederschlag enthält das Caseïn, das Fett und einen kleinen Theil der Salze, das Serum das Albumin, Milchsäure, den Rest des Zuckers und den grössten Theil der Salze. Der ganze Vorgang beruht auf der Umwandlung eines Theiles des Zuckers durch ein Ferment in Milchsäure, durch welche allmählich das Caseïn aus seiner Verbindung mit Alkali ausgeschieden wird (KAPELLER[2]) und ganz dasselbe Resultat, nur unter Schonung des Zuckers, kann man durch vorsichtigen Zusatz einer verdünnten Säure zur frischen Milch erzielen. Mit dieser spontanen Gerinnung der Milch durch Säuren ist nicht zu verwechseln die Gerinnung derselben durch Labferment, denn diese erfolgt sowohl bei schwach saurer, als auch bei vollkommen neutraler oder selbst schwach alkalischer Reaction. Diese Gerinnung beruht, wie HAMMARSTEN[3] überzeugend dargethan, auf einer Veränderung, wahrscheinlich Spaltung, des Caseïns, deren Hauptproduct die Eigenschaft hat, mit phosphorsaurem Kalk eine in Wasser mehr oder weniger schwer lösliche Verbindung, den Käse zu geben. Ist

---

1 SOXHLET, Landwirthsch. Versuchsstat. XIX. S. 118.
2 KAPELLER, Untersuchungen über das Caseïn. Inaug.-Diss. Dorpat 1874.
3 HAMMARSTEN, Beiträge zur Kenntniss des Caseïns und des Labfermentes. Upsala 1877.

in der Caseïnlösung kein Kalkphosphat vorhanden, so wird auch durch Lab keine Gerinnung darin hervorgebracht; diese tritt erst ein auf Zusatz von Chlorcalcium und phosphorsaurem Natron. 1 Th. Lab vermag mindestens 400000—800000 Th. Caseïn in Käse zu verwandeln (s. a. dieses Handb., MALY, Magensaft).

Die oben erwähnte spontane Gerinnung der Milch lässt sich nach SCHWALBE[1] verhindern, wenn man derselben etwas Senföl (1 Tropfen auf 20 g Milch) zusetzt; nach 5—7 Wochen ist das Caseïn in Albumin verwandelt, die Flüssigkeit stark sauer. Diese Umwandlung scheint die Folge einer Oxydation des Caseïns zu sein, denn wenn man Senfölmilch in einer Thonzelle in eine Lösung von Kaliumpermanganat setzt, so entsteht im Laufe einiger Tage reichlich Albumin.

Nur durch Erwärmen, ohne jeden Zusatz, conservirte Milch hält sich nach MEISSL[2] in luftdicht verschlossenen Flaschen jahrelang unverändert; erst nach sehr langer Zeit erhält sie einen bitteren Geschmack (doch ohne Aenderung der Reaction), das Fett hat sich fast vollständig abgeschieden, eine Spur Caseïn findet sich als pulveriger Niederschlag, und die trübe Flüssigkeit enthält weder Caseïn noch Albumin, sondern nur noch Pepton neben Zucker und Salzen.

Bisweilen wird die Milch beim Stehen fadenziehend, und setzt alsdann nur wenig oder gar keinen Rahm ab. Diese Veränderung beruht auf der Gegenwart einer Art Micrococcus, welche den Milchzucker (auch Rohrzucker, Traubenzucker) in ähnlicher Weise zu zersetzen scheint, wie dies von PASTEUR und MONOYER bei der Schleimgährung des Weins beobachtet worden. Mannit ist in fadenziehender Milch nicht nachweisbar; das Umwandlungsproduct des Milchzuckers ähnelt sehr den Pflanzenschleimen, reducirt stark FEHLING'sche Lösung (SCHMIDT-MÜLHEIM[3]).

Blaue und rothe Flecken, welche sich bisweilen auf der Milch oder auf Rahm bei längerem Stehen bilden, werden durch Mikroorganismen (Vibrio cyanogeneus; Byssus) hervorgebracht (s. die neuesten Beobachtungen von REISET, Compt. rend. XCVI p. 682).

Filtrirt man unter Anwendung von Druck frische Milch durch poröse Thonzellen, so erhält man ein wasserklares Filtrat, welches kein Caseïn und Fett, wohl aber Albumin (0.108—1.450 %) und die übrigen Milchbestandtheile enthält (ZAHN[4]): Gekochte und wieder-

1 SCHWALBE, Ber. d. deutsch. chem. Ges. V. S. 286.
2 MEISSL, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XV. S. 1259.
3 SCHMIDT-MÜLHEIM, Arch. f. d. ges. Physiol. XXVII. S. 490.
4 ZAHN, Ebenda II. S. 598.

erkaltete Milch liefert ein ähnliches Filtrat, welches sich aber beim Kochen nicht, sondern nur auf Zusatz von etwas Essigsäure trübt, also kein Albumin, sondern nur etwas Albuminat enthält. Die Ursache dafür, dass kein Caseïn aus der Milch ins Filtrat übergeht, ist nach SOXHLET[1] in der Gegenwart des Fettes zu suchen, da fettfreie Caseïnlösungen unverändert durch Thonzellen filtriren; Kalialbuminatlösungen filtriren ebenfalls unverändert, und nur wenn man in denselben geschmolzene Butter emulgirt, wird wie bei frischer Milch alles Albuminat (bis auf äusserst geringe Spuren) durch das Thonfilter zurückgehalten. Nach Versuchen von Frl. DUPRÉ[2] werden übrigens Caseïn und Fett aus der Milch schon durch Vermischen derselben mit feingepulvertem gebranntem Thon oder Knochenkohle ausgefällt. HOPPE-SEYLER[3] hatte schon früher gezeigt, dass auch bei der Filtration von Milch durch thierische Membranen (frische menschliche oder thierische Ureter) das Caseïn vollständig oder doch bis auf Spuren von denselben zurückgehalten wird. Aus diesen Versuchen, sowie aus eigenen mikroskopischen Beobachtungen zieht KEHRER[4] den Schluss, dass das Caseïn in der Milch nicht gelöst, sondern nur gequollen enthalten sei; für diese Ansicht spricht auch die Thatsache, dass die Milch durch Behandlung mit viel Aether zwar fettfrei, aber nicht durchsichtig gemacht werden kann.

Bei der Dialyse der Milch gehen zunächst die löslichen Salze und der Milchzucker, allmählich auch der grösste Theil der Erdphosphate fort, und zuletzt scheidet sich das Caseïn als ein nur in concentrirter Natronlauge löslicher körniger Niederschlag aus, ist also wesentlich verändert; es enthält nur Spuren phosphorsauren Kalks (A. SCHMIDT[5], KAPELLER).

Die Angaben von KEMMERICH[6], dass beim Stehen von frischer Milch (Ziege, Kuh, Frauencolostrum) eine Zunahme des Caseïngehaltes auf Kosten des Milchalbumins erfolgen solle, hat SCHMIDT-MÜLHEIM[7] neuerdings nicht bestätigen können. Einerseits zeigen die von KEMMERICH gefundenen Werthe für die Caseïnzunahme und Albuminabnahme gar keine Uebereinstimmung, und andrerseits fand SCHMIDT-MÜLHEIM ausnahmslos Abnahme des Caseïngehaltes, während die Menge des Milchalbumins constant blieb. Derselbe wies

1 SOXHLET, Journ. f. pract. Chemie. (2) VI. S. 1.
2 DUPRÉ, Arch. f. d. ges. Physiol. XXVI. S. 442.
3 HOPPE-SEYLER, Arch. f. pathol. Anat. IX. S. 260.
4 KEHRER, Arch. f. Gynäkol. II. S. 1.
5 A. SCHMIDT, Arch. f. d. ges. Physiol. XI. S. 30.
6 KEMMERICH, Ebenda. II. S. 401.
7 SCHMIDT-MÜLHEIM, Ebenda. XXVIII. S. 243.

später nach[1], dass mit der Caseïnabnahme eine Peptonzunahme Hand in Hand geht, dass aber letztere stets geringer gefunden wird, als erstere. Gekochte Milch erfährt keine Peptonzunahme, auch nicht nach Zusatz von Milchsäureferment (Serum von spontan geronnener Milch); in frischer Milch kann die Peptonbildung durch Zusatz von 0.5 % Carbolsäure oder 1 pro mille Salicylsäure nicht verhindert werden.

Einzelne Bestandtheile der Milch.

A) Caseïn.

Der für die Milch charakteristische Eiweisskörper ist das Caseïn, welches bis jetzt mit Sicherheit nur in der Milch nachgewiesen worden ist. Für die Abscheidung desselben sind verschiedene Methoden vorgeschlagen worden, von denen nur die neueste von HAMMARSTEN[2] angegebene hier mitgetheilt werden soll. Frische Kuhmilch wird mit 4 Vol. Wasser verdünnt und das Gemisch mit 0.075—0.1 % Essigsäure versetzt, worauf sich das Caseïn sehr rasch zu Boden setzt. Dasselbe wird rasch einigemale mit Wasser decantirt, abgepresst, mit Wasser fein zerrieben und in möglichst wenig verdünnter Natronlauge am besten bei neutraler Reaction der Flüssigkeit aufgelöst; die anfangs milchweisse Lösung wird beim Filtriren durch mehrfache Filter fast wasserklar, nur schwach bläulich opalescirend. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird sie wieder mit Essigsäure gefällt, der Niederschlag fein zerrieben und dann auf einem Filter ausgewaschen; hierauf wird die ganze Procedur der Lösung und Fällung nochmals wiederholt. Dann wird der ausgewaschene Niederschlag nicht zu stark ausgepresst, rasch mit 97 % Alkohol zu einer feinen Emulsion zerrieben, auf einem Filter rasch mit Alkohol, und dann mit Aether gewaschen, abgepresst und in einer grossen Reibschale unter Zerreiben trocknen gelassen; die letzten Spuren Aether werden im Vacuum über Schwefelsäure entfernt. Ein Haupterforderniss für das gute Gelingen der Darstellung ist ein sorgfältiges Zerreiben der feuchten Niederschläge mit Wasser, da das Auswaschen sonst nicht vollkommen zu bewerkstelligen ist.

Das so gewonnene Caseïn ist ein staubfeines, schneeweisses Pulver, welches selbst in Portionen von 4—6 g verbrannt, keine sicher nachweisbare Menge Asche hinterlässt; nach dem vollständigen Trock-

1 SCHMIDT-MÜLHEIM, Arch. f. d. ges. Physiologie. XXVIII. S. 287.
2 HAMMARSTEN, Zur Kenntniss des Caseïns und der Wirkung des Labferments. Abh. d. kgl. Ges. d. Wiss. Upsala 1877.

nen im Vacuum kann es ohne Schaden auf 100° erhitzt werden. Im Wasser ist es fast ganz unlöslich, röthet aber feuchtes blaues Lakmuspapier stark. In ätzenden, kohlensauren und phosphorsauren Alkalien löst es sich leicht, und die entstehenden Lösungen reagiren neutral oder selbst ziemlich stark sauer; beim Kochen gerinnen sie nicht, überziehen sich aber mit einer Haut. Auch in Kalk- oder Barytwasser, sowie in Wasser, welches die Carbonate von Baryt, Kalk oder Magnesia suspendirt enthält, löst es sich auf, indem es die Kohlensäure austreibt. Von Neutralsalzen (Chlornatrium) werden alle diese Lösungen ebenso gefällt, wie frische Milch; ebenso durch Säuren, von denen ein Ueberschuss (besonders Salzsäure) das gefällte Caseïn leicht löst. Auch phosphorsauren Kalk vermag dieses Caseïn zu lösen, und diese Lösung gerinnt nicht beim Kochen (überzieht sich nur mit einer Haut), wohl aber durch Lab. Wird das Caseïn durch Mineralsäuren, z. B. Schwefelsäure, gefällt, so enthält der Niederschlag kleine Mengen davon, welche sich aber durch Auswaschen vollständig entfernen lassen (H.). In Salzen, besonders Kochsalz, ist das Caseïn nicht ganz unlöslich; fällt man es mit möglichst verdünnter Essigsäure nicht ganz vollständig aus, so löst es sich auf Zusatz von Kochsalzlösung wieder auf. Hat es sich aber in Flocken oder Körnchen schon abgeschieden, so ist es fast ganz unlöslich in Salzen. Gegen Säuren ist das Caseïn ziemlich widerstandsfähig, in verdünnter Salzsäure gelöst wird es selbst beim Kochen nur langsam in Syntonin verwandelt, während es durch überschüssiges Alkali viel rascher in Alkalialbuminat übergeführt wird (Lundberg).

Eine eigenthümliche Veränderung erleidet das Caseïn durch das Labferment, durch welches es nach Hammarsten wahrscheinlich in zwei Körper gespalten wird, von denen der eine bei Gegenwart von phosphorsaurem Kalk in Verbindung mit diesem als Käse ausfällt, während der andere in der Flüssigkeit gelöst bleibt; dabei ist es gleichgültig, ob die Reaction schwach sauer, oder neutral oder schwach alkalisch ist. Der Käse ist in Wasser um so weniger löslich, je mehr phosphorsauren Kalk er enthält; fällt man ihn aus kalkfreien, mit Lab versetzten Caseïnlösungen durch Essigsäure aus, so ist er in Wasser oder Gypswasser nicht ganz so schwer löslich wie das Caseïn; letzteres löst sich dagegen in Wasser bei Gegenwart von kohlensaurem Kalk leichter als Käse. Ferner vermag das Caseïn grosse Mengen von phosphorsaurem Kalk zu lösen, der Käse nur wenig; in Säuren und Alkalien löst sich dagegen der kalkfreie Käse sehr leicht, nur der Kalkphosphat haltende schwer.

Am prägnantesten unterscheidet sich der Käse vom Caseïn durch seine Unfähigkeit mit Lab zu gerinnen (Hammarsten, Köster[1]). Das andere lösliche Spaltungsproduct des Caseïns, das Molkeneiweiss, ist ein staubfeines, weisses, in Wasser leicht lösliches Pulver, welches sämmtliche Reactionen des Peptons giebt, aber eine andere Elementarzusammensetzung besitzt. Köster (a. a. O.) fand für dasselbe aus

kalkhalt. Caseïnlösungen gewonnen: 50.37% C; 7.04% H; 13.38% N;
kalkfreien „ „ 50.21 „ 6.80 „ 13.11 „

Demnach müsste der Käse etwas stickstoffreicher sein als das Caseïn, aber nur wenig, da das Molkeneiweiss nur in sehr geringer Menge entsteht.

Das erwähnte Verhalten des Caseïns gegen Labferment (worüber das Nähere in diesem Handbuch bei Maly, Magensaft und Magenverdauung, nachzusehen ist) liefert den Beweis, dass dasselbe nicht, wie man früher annehmen zu müssen glaubte, mit den gewöhnlichen Alkalialbuminaten identisch ist; denn Lösungen, welche letzteres enthalten, gerinnen nach Labzusatz nicht, auch nicht bei Gegenwart von phosphorsaurem Kalk (Hammarsten).

Die angeführten Thatsachen beziehen sich sämmtlich auf das Caseïn der Kuhmilch, welches am genauesten untersucht worden ist, das Caseïn anderer Herkunft zeigt häufig ein etwas abweichendes Verhalten, sodass die Annahme verschiedener Caseïne nahe liegt. Das menschliche Caseïn wird aus der Milch durch Säuren gar nicht oder doch nicht vollständig gefällt (Biedert[2]), auch nicht durch Kälberlab (Biel[3]), dagegen durch Kochsalz oder Glaubersalz und Erhitzen (Biel), durch einen grossen Ueberschuss von schwefelsaurer Magnesia (Makris), durch Tannin und Alkohol. Das trockne Frauencaseïn ist nach Biedert in Wasser ziemlich vollkommen löslich, und diese Lösung reagirt neutral; nach Makris[4] ist es durch schwefelsaure Magnesia gefällt und mit Aether unter Zusatz von etwas Essigsäure und Alkohol, sowie mit heissem Wasser gewaschen in Wasser unlöslich, aber etwas löslich in Alkohol und leicht löslich in Alkalien. Dem Frauencaseïn sehr ähnlich ist das Stutencaseïn, welches ebenso wie ersteres immer nur in feinen Flocken (Essigsäure, Alkohol, Tannin) gefällt wird und mit Kälberlab nur unvollständig gerinnt (Biel, Langgard[5]).

1 Köster, Upsala läkareför. förhandl. IX. p. 363 u. 452. — Maly, Jahresber. IV. S. 135, XI. S. 14.
2 Biedert, Arch. f. pathol. Anat. LX. S. 352.
3 Biel, Maly's Jahresber. IV. S. 166. 4 Makris, Ebenda. VI. S. 113.
5 Langgaard, Arch. f. pathol. Anat. LXV. S. 1.

Die Elementarzusammensetzung des Caseïns ist im Allgemeinen dieselbe wie die der anderen Eiweissstoffe; MAKRIS fand aber Differenzen zwischen Frauen- und Kuhcaseïn:

Frauencaseïn:	52.35 % C;	7.27 % H;	14.65 % N;
Kuhcaseïn:	53.62 „	7.42 „	14.20 „

Ausserdem enthält Caseïn auch noch Schwefel und Phosphor; zahlreiche neuerdings von HAMMARSTEN[1] und dessen Schülern mit möglichst gereinigtem, bis 10 mal durch Essigsäure ausgefälltem (Kuh-) Caseïn ausgeführte vollständige Analysen ergaben als Mittelwerthe: C: 52.96%; H: 7.05%; N: 15.65%; S: 0.716%; P: 0.847%; O: 22.78%.

Der Phosphorgehalt zeigte sich dabei ganz constant, er schwankt in 9 Bestimmungen an 6 verschiedenen Präparaten zwischen: 0.831% und 0.883%. Er ist in Form von Nucleïn vorhanden, welches sich allmählich ausscheidet, wenn eine salzsaure Caseïnlösung mittelst Pepsins verdaut wird; die anfangs klare Flüssigkeit wird allmählich trübe, dünnem Kleister ähnlich, und lässt dann das Nucleïn als reichlichen flockigen Niederschlag ausfallen. HAMMARSTEN schliesst hieraus und aus der Constanz des Phosphorgehaltes, dass das Caseïn nicht ein mit Nucleïn verunreinigter oder gemengter Eiweisskörper ist, sondern zu den Nucleoalbuminen, Eiweisskörpern, welche Nucleïn im Molekül enthalten, gehört.

Wie alle Eiweisskörper ist auch das Caseïn linksdrehend; durch schwefelsaure Magnesia aus Milch gefällt, mit Aether entfettet und in Wasser gelöst, zeigt es $[\alpha]j = -80^{\circ}$, in schwach alkalischer Lösung $= -76^{\circ}$, in sehr verdünnter Lösung $= -87^{\circ}$, in stark alkalischer Lösung $= -91^{\circ}$ (HOPPE-SEYLER[2]).

Im Organismus entsteht das Caseïn höchst wahrscheinlich in der Milchdrüse aus dem Eiweiss des Blutes; DÄHNHARDT[3] konnte aus frischer Eutersubstanz säugender Meerschweinchen mit Glycerin eine Substanz ausziehen, welche Eieralbumin in alkalischer Lösung in Albuminat verwandelt.

B) Andere Eiweissstoffe.

Ausser dem Caseïn finden sich noch andere Eiweissstoffe in geringer Menge in der Milch. Fällt man ersteres aus der Milch durch Essigsäure gerade aus, filtrirt und erhitzt das Filtrat, so trübt sich dasselbe bei 60—70° und scheidet bei 70—80° ein flockiges Gerinnsel aus; dieser Eiweisskörper verhält sich ganz wie Serumalbu-

1 HAMMARSTEN, Ztschr. f. physiol. Chemie. VII. S. 227.
2 HOPPE-SEYLER, Handb. d. physiol. u. pathol.-chem. Analyse. 4. Aufl. S. 241.
3 DÄHNHARDT, Arch. f. d. ges. Physiol. III. S. 586.

min und ist höchst wahrscheinlich mit diesem identisch. In der von diesem Gerinnsel abfiltrirten Flüssigkeit sind noch Spuren von Caseïn, sowie eines oder mehrerer anderer Eiweissstoffe enthalten, das Lactoproteïn von Millon und Commaille, das Galactin von Morin und die Albuminose von Bouchardat und Quevenne. In ihrem Verhalten zeigen dieselben eine grosse Aehnlichkeit mit Pepton, mit welchem sie nach Ssubotin, sowie Kirchner[1] identisch sind. Auch Schmidt-Mülheim[2] hat neuerdings nach Entfernung des Caseïns und Albumins durch Phosphorwolframsäure Pepton in der Milch nachweisen und mittelst Kupfervitriol und Natronlauge colorimetrisch bestimmen können. In den Molken mit Lab geronnener Milch muss natürlich auch noch das Molkeneiweiss Hammarsten's enthalten sein. Selmi[3] konnte die Eiweisskörper von Millon und Commaille nicht auffinden, wohl aber einen anderen als Galactin von ihm bezeichneten, der löslicher ist als das Caseïn, und dessen wässrige Lösung sich bei 50° trübt, aber erst bei 95—100° Flocken abscheidet. Nach Hammarsten[4] findet sich in der Milch ausser Caseïn und Albumin auch noch ein Globulin in sehr geringer Menge, welches aus der durch Sättigung mit Kochsalz völlig vom Caseïn befreiten und filtrirten Milch durch Eintragen von schwefelsaurer Magnesia gefällt werden kann.

C) Milchzucker: $C_{12}H_{22}O_{11}$.

Der Milchzucker ist bisher nur in der Milch der Säugethiere, sowie im Harn von stillenden Frauen bei Milchstauung gefunden worden; nach Bouchardat[5] soll er jedoch neben Rohrzucker auch in den Früchten von Achras sapota vorkommen. Er wird im Grossen durch Eindampfen der Molken zum Syrup und Krystallisirenlassen gewonnen.

Der Milchzucker (Lactose) bildet mit 1 Mol. Wasser grosse rhombische Krystalle, welche sich in 7 Th. Wasser von gewöhnlicher Temperatur lösen und schwach süss schmecken. In Alkohol und Aether ist er unlöslich. Wird seine wässrige Lösung kochend eingedampft, so erstarrt dieselbe plötzlich zu krystallinischem wasserfreiem Milchzucker, welcher sich leicht schon in 3 Th. kaltem Wasser löst, wobei Temperaturerniedrigung stattfindet. Diese concentrirte Lösung setzt beim Stehen allmählich Krystalle von wasserhaltigem

1 Kirchner, Beiträge z. Kenntniss d. Kuhmilch u. ihrer Bestandtheile. Dresden 1877.
2 Schmidt-Mülheim, Arch. f. d. ges. Physiologie. XXVIII. S. 287.
3 Selmi, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VII. S. 1463.
4 Hammarsten, Ztschr. f. physiol. Chemie. VII. S. 227.
5 Bouchardat, Ann. d. chim. et de phys. (4) XXVII. p. 84.

Zucker ab, und zeigt, frisch bereitet, Halbrotation, d. h. ihr specifisches Drehungsvermögen ist anfangs gering und steigt allmählich bis zu dem gewöhnlichen an (SCHMÖGER[1], E. O. ERDMANN[2]). Das spec. Drehungsvermögen des krystallwasserhaltigen Milchzuckers ist nach SCHMÖGER[3]: $[\alpha]_D = +52^0.53$ bei 20° C.; das des wasserfreien nach E. MEISSL[4]: $[\alpha]_D = +81^0.3$. Erhitzt man wasserhaltigen Milchzucker auf 130°, so hinterbleibt ebenfalls wasserfreier Zucker, aber derselbe löst sich nur langsam und unter Wärmeentwicklung in Wasser, und diese Lösung zeigt Birotation, welche Eigenschaft der bei 100° entwässerte Zucker auch nicht bei nachherigem Erhitzen auf 130° annimmt (SCHMÖGER).

Mit Alkalien erwärmt bräunt sich der Milchzucker wie Dextrose; mit Salpetersäure erhitzt liefert er Schleimsäure, Zuckersäure, Kohlensäure, Oxalsäure, Weinsäure und Traubensäure. Er reducirt alkalische Kupferlösung beim Kochen, ebenso Silberlösungen. Mit Bierhefe versetzt geräth er nicht in Gährung, wohl aber mit Schizomyceten, wobei Milchsäure und Alkohol entstehen (FITZ[5]). Mit verdünnten Mineralsäuren gekocht zerfällt der Milchzucker unter Wasseraufnahme in Dextrose und Galactose (Arabinose) $C_6H_{12}O_6$ (FUDAKOWSKI[6]), welche auch aus manchen Sorten Gummi arabicum erhalten werden kann. Diese krystallisirt in grossen rhombischen Prismen, welche in heissem Wasser viel leichter als in kaltem löslich sind, nicht in absolutem Alkohol und Aether; sie bräunt sich beim Kochen mit Alkalien, reducirt alkalische Kupferlösung, giebt mit Salpetersäure oxydirt Schleimsäure, gährt nicht mit Hefe. Sie ist rechtsdrehend.

D) Milchfette.

Die Fette der Milch, die Butter, sind nur bei der Kuhmilch genauer untersucht. Die Hauptmenge derselben besteht aus ca. 68% Palmitin und Stearin, ca. 30% Oleïn, und nur 2% sind eigenthümliche Butterfette (BROMEIS; nach HEHNER[7] sind letztere in etwas grösserer Menge vorhanden). Reine Butter erstarrt bei 26°.5 und erwärmt sich dabei auf 32°; in der Kälte ist sie hart, über 18° dagegen weich und schmierig; sie wird an der Luft leicht ranzig (sauer). Durch alkoholische Kalilauge wird sie vollständig verseift, und aus der Seife sind folgende Säuren abgeschieden worden:

---

1 SCHMÖGER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XIII. S. 1915 u. 2130.
2 E. O. ERDMANN, Ebenda. XIII. S. 2180.
3 SCHMÖGER, Ebenda. XIII. S. 1922.
4 E. MEISSL, Journ. f. pract. Chemie (2) XXII. S. 97.
5 FITZ, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XI. S. 45.
6 FUDAKOWSKI, Ebenda. IX S. 42 u. 1602.
7 HEHNER, Ztschr. f. analyt. Chemie XVI. S. 145.

Ameisensäure:	$HCO \cdot OH$ und	
Essigsäure:	$CH_3 \cdot CO \cdot OH$ (Spuren, WEIN[1])	
Normale Buttersäure:	$C_3H_7 \cdot CO \cdot OH$ (GRÜNZWEIG[2], WEIN)	
= Capronsäure:	$C_5H_{11} \cdot CO \cdot OH$	(WEIN)
= Caprylsäure:	$C_7H_{15} \cdot CO \cdot OH$	(WEIN)
= Caprinsäure:	$C_9H_{19} \cdot CO \cdot OH$	(WEIN)
Myristinsäure:	$C_{13}H_{27} \cdot CO \cdot OH$	
Palmitinsäure:	$C_{15}H_{31} \cdot CO \cdot OH$	
Stearinsäure:	$C_{17}H_{35} \cdot CO \cdot OH$	
Arachinsäure:	$C_{19}H_{39} \cdot CO \cdot OH$ (Butinsäure v. HEINTZ)	
Oelsäure:	$C_{17}H_{33} \cdot CO \cdot OH$	

Die meisten dieser Säuren waren schon früher durch CHEVREUL, BROMEIS, HEINTZ aus der Butter abgeschieden worden; GRÜNZWEIG wies betreffs der Buttersäure, WEIN hinsichtlich der drei nächst höheren Homologen nach, dass sie mit den normalen Säuren identisch sind; vermuthlich sind alle Säuren, einschliesslich der Arachinsäure, normale Säuren (HOPPE-SEYLER). Die Butinsäure von HEINTZ wurde von WEIN als mit Arachinsäure identisch erwiesen; Propionsäure ($C_2H_5 \cdot CO \cdot OH$), Valeriansäure ($C_4H_9 \cdot CO \cdot OH$), Oenanthylsäure ($C_6H_{13} \cdot CO \cdot OH$) und Pelargonsäure ($C_8H_{17} \cdot CO \cdot OH$) konnte derselbe in der Butter nicht auffinden. Die Butter der Frauenmilch enthält nach HOPPE-SEYLER[3] mehr flüssiges Fett als die Kuhbutter.

E) Anderweitige organische Bestandtheile der Milch.

Ausser den bisher beschriebenen Verbindungen sind noch folgende von verschiedenen Beobachtern in der Milch aufgefunden worden:

Equinsäure nennt J. DUVAL[4] eine in kleinen Nadeln krystallisirende Säure, welche in der Stutenmilch an eine flüchtige, mit Ammoniak nicht identische Base gebunden vorkommt; sie ist nicht flüchtig, verbreitet beim Erhitzen einen eigenthümlichen Geruch, und unterscheidet sich von der Hippursäure durch ihre Reactionen mit Silbernitrat, Eisenchlorid und Goldchlorid.

RITTHAUSEN[5] fand in der Kuhmilch eine sehr geringe Menge eines dextrinartigen Körpers, der Kupferoxyd in alkalischer Lösung nur bei längerem Kochen schwach reducirt, stark aber nach vorherigem Kochen mit etwas verdünnter Schwefelsäure; Wismuthoxydhydrat reducirt er dagegen nicht.

1 WEIN, Maly's Jahresber. VII. S. 41.
2 GRÜNZWEIG, Ann. d. Chemie u. Pharm. CLXII. S. 215.
3 HOPPE-SEYLER, Physiol. Chemie. S. 727.
4 J. DUVAL, Compt. rendus. LXXXII. p. 419; Ber. d. deutsch. chem. Ges. IX. S. 442.
5 RITTHAUSEN, Journ. f. pract. Chemie. (2) XV. S. 348.

Hoppe-Seyler[1] hat in ganz frischer, sauer reagirender Kuhmilch kleine Mengen Milchsäure gefunden. Spuren von Alkohol und Essigsäure sind von Béchamp[2] in frischer Milch gefunden worden, Spuren von Harnstoff von Lefort[3] u. A. Neuerdings hat Schmidt-Mülheim[4] auch Lecithin und Cholesterin in Kuhmilch nachgewiesen und das Vorkommen von Hypoxanthin wahrscheinlich gemacht. Tolmatscheff[5] fand schon früher Protagon (Lecithin?) und Cholesterin in Frauenmilch.

F) Salze der Milch.

Von unorganischen Bestandtheilen enthält die Milch Chloride und Phosphate der Alkalien und alkalischen Erden, sowie etwas Eisen und Spuren von Fluor. Schwefelsäure ist nach G. Bunge[6] nicht vorhanden, ebensowenig Salpetersäure (Röhmann[7]).

Die Gase der Milch sind von Hoppe-Seyler, Setschenow, Pflüger untersucht worden; letzterer fand[8] hauptsächlich Kohlensäure; in zwei Proben von derselben Kuh:

		%		%
	O:	0.10	. . .	0.09
Auspumpbare	CO_2:	7.60	. . .	7.40
durch PO_4H_3 ausgetriebene	CO_2:	0.00	. . .	0.20
	N:	0.70	. . .	0.80

Die Milch reagirte im Stalle neutral, im Laboratorium schwach sauer; spec. Gewicht 1.037.

Quantitative Zusammensetzung der Milch.

Die quantitative Zusammensetzung der Milch ist ziemlich beträchtlichen Schwankungen unterworfen, so dass die aus den verschiedenen Analysen berechneten Mittelzahlen kaum einen besonderen Werth beanspruchen können, um so weniger, als die Bestimmungen nach verschiedenen Methoden von ungleicher Genauigkeit ausgeführt worden sind. Alter, Rasse, Dauer der Lactation, äussere Lebensbedingungen sind Factoren, welche auf die Zusammensetzung der Milch

1 Hoppe-Seyler, Arch. f. pathol. Anat. XVII. S. 433.
2 Béchamp, Compt rendus. LXXVI. p. 654 u. 836.
3 Lefort, Ebenda. LXII. p. 190.
4 Schmidt-Mülheim, Arch. f. d. ges. Physiologie. XXX. S. 379.
5 Tolmatscheff. Hoppe-Seyler's med.-chem. Unters. 2. Heft. S. 272.
6 G. Bunge, Der Kali-, Natron- und Chlorgehalt der Milch. Diss. Dorpat 1874; Ztschr. f. Biologie. X. S. 295.
7 Röhmann, Ztschr. f. physiol. Chemie. V. S. 233.
8 Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiologie. II. S. 156.

einen bedeutenden Einfluss ausüben. Die in nachstehender Tabelle mitgetheilten Werthe (theils Mittelwerthe, theils Einzelanalysen) sind demnach nur als Beispiele zu betrachten, nicht aber als allgemeingültiger Ausdruck für das gegenseitige Verhältniss der einzelnen Bestandtheile der betreffenden Milcharten (v. GORUP-BESANEZ).

100 Theile Milch enthalten	Hund (POGGIALE[1])	Kuh	Ziege	Schaf	Esel	Stute	Büffelkuh (BECQUEREL und VERNOIS)	Kameel (DRAGENDORFF)	Schwein (LINTNER)	Schwein (CAMERON)	Hippopotamus (GUNNING)	Elephant (DOREMUS[3])
Wasser . . .	73.41	85.71	86.36	83.99	91.02	82.84	80.64	86.34	82.93	81.80	90.43	66.69
Feste Stoffe .	26.59	14.29	13.64	16.01	8.98	17.16	19.36	13.66	17.07	18.20	9.57	33.31
Caseïn . . .	} 13.04	4.83	3.36	} 5.34	2.02	1.64	4.25	} 3.67	6.89	5.30	4.40[2]	3.21
Albumin . .		0.58	1.30				1.30					
Butter . . .	8.18	4.30	4.36	5.89	1.26	6.87	8.45	2.90	6.88	6.00	4.51	22.07
Milchzucker	2.89	4.04	4.00	4.10	} 5.70	8.65	4.52	5.78	2.01	6.07		7.39
Anorg. Salze	2.08	0.54	0.62	0.68			0.84	0.66	1.29	0.83	0.11	0.63

Von der Milchasche sind nur verhältnissmässig wenige Analysen[4] gemacht worden; die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Bestimmungen rühren sämmtlich von G. BUNGE[5] her, sind alle nach derselben einwandfreien Methode gemacht und daher unter einander vergleichbar.

Auf 100 Th. Asche kommen	Frauenmilch I	Frauenmilch II	Hundemilch I	Hundemilch II	Stutenmilch	Kuhmilch	Kaninchen (junges ganzes Thier)	Hund (junges ganzes Thier)	Katze (junges ganzes Thier)
Kali (K_2O)	32.14	35.15	10.74	12.98	25.44	22.14	10.84	8.49	10.11
Natron (Na_2O) . . .	11.75	10.43	6.13	5.37	3.38	13.91	5.96	8.21	8.28
Kalk (CaO)	15.67	14.79	34.44	33.03	30.09	20.05	35.02	35.84	34.11
Magnesia (MgO) . .	2.99	2.87	1.49	1.66	3.04	2.63	2.19	1.61	1.52
Eisenoxyd (F_2O_3) .	0.27	0.18	0.14	0.10	0.37	0.04	0.23	0.34	0.24
Phosphorsäure (P_2O_5)	21.42	21.30	37.49	36.08	31.86	24.75	41.94	39.82	40.23
Chlor (Cl)	20.35	19 73	12.35	13.91	7.50	21.27	4.94	7.34	7.12

1 POGGIALE, GMELIN, Handb. VIII. S. 268; Gaz. méd. de Paris. (3) X. p. 259.
2 incl. Milchzucker.
3 DOREMUS, Chem. Centralbl. (3) XII. S. 651; Journ. of the Amer. chem. Soc. 1881. p. 55.
4 Vgl. f. Kuhmilch: HAIDLEN, Ann. d. Chemie u. Pharm. XLV. S. 263; R. WEBER, Ann. d. Physik. LXXVI. S. 390 u. LXXXI. S. 412; MARCHAND, Ann. de chim. et phys. (4) VIII. p. 320; f. Frauenmilch: WILDENSTEIN, Journ. f. pract. Chemie. LVIII. S. 28.
5 G. BUNGE, Der Kali-, Natron- und Chlorgehalt der Milch u. s. w. Inaug.-Diss. Dorpat 1874.

Die letzten drei Stäbe vorstehender Tabelle enthalten die Resultate der Analysen von Aschen ganzer junger noch saugender Thiere; sie liefern den Beweis, dass die Milch die für die Entwicklung des jungen Fleischfressers nöthigen Mineralsalze fast genau in denselben Verhältnissen enthält, in denen sie sich in seiner Asche vorfinden. Bezüglich der für die Milchasche aufgeführten Bestandtheile ist zu bemerken, dass Schwefelsäure darunter fehlt, da BUNGE in frischer Milch (von Frauen, Hunden, Kühen und Stuten) niemals eine Spur davon nachweisen konnte; die von früheren Beobachtern in der Asche bestimmte Schwefelsäure ist erst während der Einäscherung aus dem Schwefel der Eiweisskörper entstanden. Da ferner die Milch auch etwas Phosphor in anderer Form als Phosphorsäure enthält (Nucleïn, Lecithin), dessen Menge man nach HAMMARSTEN's Phosphorbestimmungen in Caseïn auf ca. 0.04 % schätzen kann, so ergiebt sich, dass die von BUNGE gefundenen Werthe für die Phosphorsäure etwas zu hoch sein müssen, ca. 3—4 % der Gesammtphosphorsäure.

Ueber die Milch verschiedenen Ursprungs ist noch folgendes hervorzuheben.

Frauenmilch. Dieselbe unterscheidet sich von der Kuhmilch durch einen bläulicheren Farbenton, und ferner dadurch, dass sie beim Schütteln mit Aether ihre Undurchsichtigkeit verliert (RADENHAUSEN[1]). Die Reaction der frischen (höchstens 12 Stunden alten) Milch fand BRUNNER[2] in 9 Fällen unter 11 nur alkalisch und nicht sauer; in einem Falle aus der linken Brust 18 Stunden nach der Abnahme nur sauer, aus der rechten Brust 20 Stunden nach der Abnahme nur alkalisch; in einem zweiten Falle 24 Stunden nach der Abnahme nur sauer; keine der sauren Proben enthielt Gerinnsel. Weder spontan noch mit Lab gerinnt die Frauenmilch so fest und vollständig, wie die Kuhmilch. Die Frauenmilch ist sehr häufig analysirt worden, allein bei der Mangelhaftigkeit der Methoden zur Eiweissabscheidung ist namentlich den älteren Analysen kein grosser Werth beizulegen. (S. a. Tab. S. 560.)

BRUNNER fand die Angabe SOURDAT's, dass die Secrete der beiden Brustdrüsen derselben Frau Verschiedenheiten in der Zusammensetzung zeigen können, bestätigt. Seine Werthe für Eiweiss sind indessen nach NENCKI[3], LIEBERMANN[4] u. A. zu niedrig, da bei der von ihm angewandten Methode der Eiweissabscheidung nie die ganze Menge desselben gefällt wird.

---

1 RADENHAUSEN, Ztschr. f. physiol. Chemie. V. S. 13 u. 272.
2 BRUNNER, Arch. f. d. ges. Physiol. VII. S. 440.
3 NENCKI, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VIII. S. 1046.
4 LIEBERMANN, Sitzungsber. d. Wiener Acad. II. Abth. S. 72. Juni 1875.

In 100 Theilen Milch	Biel [1]		Biel	Brunner [2] 6 Tage bis 9 Monate nach der Geburt			Tidy [3] 7—12 Tage nach der Geburt
	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.	Mittel	Mittel
Wasser	—	—	87.60	—	—	90.00	86.27
Fester Rückstand	11.20	13.68	12.39	8.06	13 04	10.00	13.73
Caseïn } Albumin }	1.68	3.15	2.21	0.18	1.54	0.63	2.95
Fett	2.59	5.39	3.81	0.24	4.41	1.73	5.37
Zucker	5.79	6.61	6.09	4.65	6.93	6.23	5.14
Lösliche Salze	0.03	0.18	0.09	} 0.77	2.59	1.41	0.22
Unlösliche Salze	0.16	0.25	0.19				

Ueber den Einfluss des Lebensalters auf die Zusammensetzung der Frauenmilch liegen Untersuchungen von Vernois und Becquerel[4] vor, nach denen das Maximum des Butter- und Eiweissgehaltes zwischen 15—20 Jahren, des Zuckergehaltes zwischen 25—30 Jahren und des Salzgehaltes zwischen 15—20 Jahren geliefert wird. Die Angaben verschiedener Autoren (Vernois und Becquerel, l'Héritier, Tolmatscheff) über den Einfluss der Constitution sind zu widersprechend, als dass man berechtigte Schlüsse daraus ziehen könnte.

Wird die Milch aus der Brustdrüse in verschiedenen Portionen aufgefangen, so zeigen sich die letzten Portionen stets fettreicher als die ersten, während bezüglich der übrigen Bestandtheile nur geringfügigere Unterschiede wahrgenommen werden; Forster[5], welcher diese Verhältnisse zuletzt untersucht hat, fand z. B. in drei Portionen: I. 1.23 % Fett, 5.97 % Zucker, 0.16 % Asche; II. 2.50 % Fett, 6.03 % Zucker, 0.24 % Salze; III. 4.61 % Fett, 6.43 % Zucker, 0.24 % Salze (s. u. Kuhmilch).

Die Hundemilch reagirt stets sauer, ist sehr reich an Eiweissstoffen und Fett und enthält auch bei reiner Fleischkost Milchzucker, woraus hervorgeht, dass derselbe nicht blos aus den Kohlehydraten der Nahrung im Organismus entsteht.

Die Kuhmilch ist aus leicht ersichtlichen Gründen von allen Milcharten am eingehendsten untersucht worden, so dass fast alle Angaben, welche oben über die allgemeinen Eigenschaften der Milch gemacht wurden, sich speciell auf Kuhmilch beziehen. Ihre Zusam-

1 Biel, Maly's Jahresber. 1874. S. 168.
2 Brunner, a. a. O.
3 Tidy, v. Gorup-Besanez, Physiol. Chemie. 3. Aufl. S. 433.
4 Vernois et Becquerel, Compt. rendus. XXXVI. p. 188; Du lait chez la femme dans l'état de santé et dans l'état de maladie. Paris 1853.
5 Forster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XIV. S. 591.

mensetzung ist recht erheblichen Schwankungen unterworfen, welche durch die allgemeine körperliche Constitution (Rasse) der Thiere, die Art der Fütterung, der Lebensweise, der Zusammensetzung des Futters u. s. w. bedingt werden. Auf diese Verhältnisse näher einzugehen ist hier nicht der Ort; dieselben gehören vielmehr in das Gebiet der Physiologie der Milchabsonderung, worauf deshalb verwiesen werden muss.[1]

Wie bei der Frauenmilch hat man auch bei der Kuhmilch stets beobachtet, dass die später gemolkenen Portionen fettreicher sind als die ersten. F. Hofmann[2] zieht aus seinen neuesten zahlreichen Bestimmungen den Schluss, dass das Verhältniss aller Einzelbestandtheile der Milch, abgesehen vom Fette, ein in allen Portionen constantes ist, dass demnach die Erklärung, welche Fleischmann für diese Erscheinung gegeben hat: dass nämlich beim Fliessen der fertig gebildeten Milch aus den Alveolarräumen durch die feinsten Milchausführungsgänge nach den Cisternen ein Theil der Fetttröpfchen in Folge der Reibung an den Wänden hängen bleibt und erst mit den letzten Antheilen Milch entleert wird, die meiste Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Für die Milch von Ziegen und Schafen sind ähnliche Verhältnisse beobachtet worden, wie für die Kuhmilch; erstere hat einen charakteristischen Geruch und Geschmack, letztere ist besonders reich an Fett.

Die Stutenmilch ähnelt in ihrem chemischen Verhalten sehr der Frauenmilch (s. o. Caseïn); sie dient zur Bereitung des Kumys.

Bei der Analyse der Milch eines Bockes fand Schlossberger[3]: Wasser 85.09 %, Caseïn 9.66 %, Butter 2.65 %, Zucker und Salze 2.60 %.

---

1 Aus der äusserst umfangreichen Literatur über diesen Gegenstand mögen hier folgende Arbeiten citirt werden: F. Stohmann, Journ. f. Landwirthsch. 1868. S. 135, 307, 420; 1869. S. 1, 129; Ztschr. f. Biologie. VI. S. 244; Biologische Studien. 1. Heft (1873) (Versuche an Ziegen). — Fleischmann, Das Molkereiwesen. Braunschw. 1876 bis 1879. — G. Kühn, Chem. Centralbl. 1871. S. 102; Journ. f. Landwirthsch. 1874. S. 168 u. 295; Sächs. landwirthsch. Ztschr. 1875. S. 155; Journ. f. Landwirthsch. XXIII. S. 481; XXIV. S. 341; XXV. S. 332. — M. Fleischer, Ebenda. 1871. S. 371; 1872. S. 395. — Weiske, Schrodt u. Dehmel, Ebenda. XXVI. S. 447. — E. Marchand, Annales agronom. IV. p. 394. — Schrodt u. v. Peter, Milchzeitung IX. S. 641. — Friedländer, Schrodt u. Schmöger, Forsch. a. d. Gebiete d. Viehhaltung u. ihrer Erzeugnisse. VIII. S. 368. — Fleischmann, Milchzeitung. X. S. 7. — J. Munk, Arch. f. wiss. u. pract. Thierheilk. VII. Heft 1 u. 2 (Ziegen). — Schnorrenpfeil, Oesterr. Vierteljahrsschr. f. wiss. Thierheilk. XXXVII. Heft 2. — G. Schröder, Milchzeitung. 1874. Nr. 104.

2 F. Hofmann, Die angebliche Neubildung der Milch während des Melkens. Universitätsprogramm. 17 S. 4. Leipzig 1881.

3 Schlossberger, Gorup-Besanez, Physiol. Chemie. 3. Aufl. S. 453.

Quantitative Analyse der Milch.

Zur quantitativen Analyse der Milch sind ausserordentlich viele Methoden in Vorschlag gebracht worden, welche zumeist die Bestimmung des Caseïns, des Albumins, des Milchzuckers und der Butter bezwecken. An dieser Stelle soll nur eine Methode von HOPPE-SEYLER zur Bestimmung der genannten vier Stoffe mitgetheilt werden, während bezüglich der wichtigsten anderen auf die bekannten Werke von HOPPE-SEYLER: Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. 5. Aufl. Berlin, A. Hirschwald, 1883, und von v. GORUP-BESANEZ: Anleitung zur qualitativen und quantitativen zoochemischen Analyse. 3. Aufl. Braunschweig, J. Vieweg und Sohn, 1871, verwiesen werden mag.

20 cc der gut gemischten Milch werden mit Wasser auf 400 cc verdünnt, mit sehr verdünnter Essigsäure tropfenweise so lange versetzt, bis der Niederschlag flockig geworden; hierauf leitet man $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde lang Kohlensäure durch, lässt bis zur erfolgten Klärung stehen, decantirt die Flüssigkeit durch ein gewogenes Filter, sammelt den Niederschlag (Caseïn und Butter) auf demselben, wäscht einmal mit Wasser, dann sofort einmal mit kaltem Alkohol, und hierauf wenigstens 6—8 mal mit Aether. Die ätherischen und alkoholischen Waschflüssigkeiten werden verdunstet, die rückständige Butter nach dem Trocknen bei mässiger Wärme gewogen. Das von Fett befreite Caseïn wird bei 120—125° getrocknet, gewogen, verascht (unter Zusatz einer kleinen gewogenen Menge Eisenoxyd) und das Gewicht der Asche von dem des Caseïns abgezogen.

Das wässrige Filtrat und Waschwasser wird in einer Porzellanschale zum Sieden erhitzt, und falls der Niederschlag (Albumin) nicht gut flockig erscheint, mit ein paar Tröpfchen Essigsäure versetzt; der Niederschlag wird auf einem gewogenen Filter gesammelt, mit kaltem Wasser gewaschen, getrocknet und gewogen.

Zur Bestimmung des Milchzuckers werden Filtrat und Waschwascher gesammelt, gut gemischt und gemessen; dann lässt man davon aus einer Bürette so viel zu einer siedenden Mischung von 20 cc FEHLING'scher Lösung (= 0.134 g Zucker) + 80 cc Wasser laufen, bis die Flüssigkeit gerade entfärbt ist, worauf sich der Zuckergehalt der ganzen Flüssigkeit leicht berechnen lässt. Die übrig gebliebene Menge Flüssigkeit wird zur Abscheidung noch darin enthaltener Spuren von Caseïn zum dünnen Syrup verdampft, das Caseïn auf einem gewogenen Filter gesammelt, getrocknet und gewogen; im Filtrat davon kann man das Pepton auch noch colorimetrisch bestimmen.

Für menschliche Milch ist diese Methode nicht anwendbar; das Caseïn wird aber aus derselben durch Vermischen mit 3—4 Vol. gesättigter Bittersalzlösung und Eintragen von Bittersalz bis zur Sättigung völlig ausgefällt; der Niederschlag (Caseïn und Fett) wird mit gesättigter Bittersalzlösung gewaschen, worauf im Filtrat des Albumin durch Kochen unter Zusatz von ein paar Tropfen Essigsäure ausgefällt werden kann.

DRITTES CAPITEL.

Fette und fettähnliche Substanzen.

Mit dem Namen Fette bezeichnet man die Aether des Glycerins mit den Säuren der Reihen $C_nH_{2n}O_2$ und $C_nH_{2n-2}O_2$. Dieselben finden sich im thierischen Organismus überall, wenn auch in sehr verschiedener Menge; so enthält das Knochenmark ca. 96 % Fett, das Fettgewebe ca. 83 %, die menschliche Leber ca. 2 %; an manchen Orten, besonders in der Milch und im Chylus während der Fettresorption, finden sie sich emulgirt, d. h. in einem Zustande feinster Vertheilung. Man kann die Fette aus den getrockneten und zerkleinerten Geweben mittelst Aether, Benzin, Schwefelkohlenstoff u. s. w. ausziehen; beim Verdunsten der genannten Lösungsmittel bleiben sie alsdann zurück. Aus Fettgewebe, welches das Fett in Zellen eingeschlossen enthält, kann es nach dem Zerkleinern durch Erhitzen (am besten mit Wasserdampf in geschlossenen Apparaten) ausgeschmolzen und durch mehrmaliges Umschmelzen mit Wasser gereinigt werden.

Natürliches Fett ist kein einheitlicher Körper, sondern ein wechselndes Gemenge verschiedener, einander sehr nahe stehender Verbindungen; daher zeigt es je nach seinem Ursprunge etwas verschiedene Eigenschaften, namentlich verschiedene Consistenz. Manche Fette sind ziemlich hart und fest (sog. Talge), andere sind mehr salbenartig (Schmalz), noch andere flüssig (Oele); nach A. MUNTZ[1] ist das Fett gemästeter Thiere stets ärmer an festen Fetten, als dasjenige magerer Thiere. Die festen Fette schmelzen schon bei gelindem Erwärmen (meistens zwischen 31—50°) zu öligen Flüssigkeiten,

---

1 A. MUNTZ, Comp. rendus. XC. p. 1175.

welche auf Papier Fettflecke machen. Der Erstarrungspunkt liegt in der Regel beträchtlich tiefer als der Schmelzpunkt. In höherer Temperatur zersetzen sie sich unter Entwicklung von brennbaren Gasen und Acroleïndampf. Im ganz frischen Zustande sind die Fette meist farb-, geruch- und geschmacklos, und enthalten nur sehr geringe Mengen freier Fettsäuren, nach längerem Liegen an der Luft aber beträchtlich mehr (F. Hofmann, E. v. Rechenberg[1]); sie nehmen dabei Sauerstoff aus der Luft auf, bekommen einen unangenehmen Geruch und Geschmack (werden ranzig), und zwar um so leichter, je mehr sie noch schleimige und eiweissartige Verunreinigungen enthalten. In Wasser sind alle Fette unlöslich, in Alkohol nur schwer, in Aether, Benzin, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Anilin u. s. w. dagegen leicht löslich; die festen Fette lösen sich bei Körpertemperatur auch leicht in den flüssigen auf. Geschmolzene Fette lassen sich emulgiren, wenn man sie mit Wasser, besonders aber mit schleimigen Lösungen (z. B. Gummi arabicum), oder, falls sie freie Fettsäure enthalten, mit schwach alkalischem Wasser mehr oder weniger stark schüttelt (Brücke[2], Gad[3], Schischkoff[4], Quincke[5], v. Frey[6]). Werden Fette mit überhitztem Wasserdampf behandelt, so werden sie in Glycerin und Fettsäuren gespalten; dieselbe Zersetzung wird noch leichter durch starke Basen (Aetzalkalien, Kalk, Bleioxyd) bewirkt (Verseifung der Fette), und ebenso durch das fettzersetzende Ferment des Pankreassaftes. Als Beimengungen enthalten die natürlichen Fette sehr häufig Cholesterin und Lecithin. Ueber die Fettbildung im Thierkörper s. dieses Handbuch, 5. Voit, Stoffwechsel. S. 235.

Als Fette im weiteren Sinne sind gewisse andere Substanzen zu betrachten, welche dieselbe chemische Constitution wie die eigentlichen Fette besitzen, d. h. zusammengesetzte Aether sind; sie theilen mit jenen die Eigenschaft der Verseifbarkeit, doch liefern sie neben Fettsäuren nicht Glycerin, sondern andere, einsäurige Alkohole. Die Wachsarten und der Wallrath sind Aether von sehr hochstehenden Homologen des Aethylalkohols, und die Fette des Schafwollschweisses sind Aether von Cholesterin und Isocholesterin.

1 E. v. Rechenberg, Journ. f. pract. Chemie. (2) XXIV. S. 512.
2 Brücke, Sitzungsber. d. Wiener Acad. 1870. S. 61, II. Abth. S. 362.
3 Gad, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1878. S. 181.
4 Schischkoff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XII. S. 1490.
5 Quincke, Arch. f. d. ges. Physiologie. XIX. S. 129.
6 v. Frey, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881. S. 382.

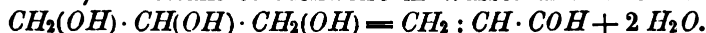
Bestandtheile der Fette.

1. Alkohole.

A) Glycerin: $C_3H_5(OH)_3$.

Das **Glycerin** ist die Basis der allermeisten natürlichen Fette, bei deren Verseifung es in Freiheit gesetzt wird. Im Grossen wird es gegenwärtig dargestellt durch Zersetzung von Talg mit Wasser und wenig Kalk in Autoclaven, worauf die erhaltene wässrige Lösung von Glycerin erst durch vorsichtiges Abdampfen concentrirt und dann durch Destillation mit überhitztem Wasserdampf gereinigt wird. Synthetisch ist es aus Tribromhydrin $C_3H_5Br_3$ (WURTZ[1]), aus Trichlorhydrin $C_3H_5Cl_3$, welches aus Propylenchlorid gewonnen wurde, durch Erhitzen mit Wasser dargestellt worden (FRIEDEL und SILVA[2]).

Das reine Glycerin: $CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH_2(OH)$ ist eine dicke syrupartige Flüssigkeit von süssem Geschmack; in der Kälte (bei 0°) längere Zeit stehen gelassen, erstarrt es allmählich zu Krystallen, die bei 17—22° wieder schmelzen. Völlig rein destillirt es bei 290° unzersetzt; enthält es dagegen Salze, namentlich saures schwefelsaures Kali, so zerfällt es theilweise in Wasser und Acroleïn:



$$CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH_2(OH) = CH_2 : CH \cdot COH + 2\,H_2O.$$

Bei vorsichtiger Oxydation mit Salpetersäure liefert es Glycerinsäure: $CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CO \cdot OH$; mit concentrirter Salpeterschwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur behandelt giebt es Nitroglycerin: $C_3H_5(O \cdot NO_2)_3$, welches der den natürlichen Fetten entsprechende Salpetersäureäther des Glycerins ist. Mit concentrirter Schwefelsäure giebt es Glycerinschwefelsäure, mit Phosphorsäure Glycerinphosphorsäure. Mit Fettsäuren auf 200° erhitzt giebt es Aether derselben, und zwar zunächst einfach saure, z. B. $C_3H_5(OH)_3 + CH_3 \cdot CO \cdot OH = C_3H_5(OH)_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_3$ (Monacetin) $+ H_2O$. Werden diese Aether mit mehr Säure wieder erhitzt, so entstehen zweifach

(z. B. $C_3H_5(OH)(O \cdot CO \cdot CH_3)_2$ Diacetin)

und dreifach (z. B. $C_3H_5(O \cdot CO \cdot CH_3)_3$ Triacetin) saure Aether (BERTHELOT[3]). Die in der Natur vorkommenden Glycerinfette gehören sämmtlich zu diesen letzteren, und es ist bemerkenswerth, dass man bisher nur Gemische einfacher Aether (d. h. solcher mit nur einem Säureradikal, (z. B. $C_3H_5(O \cdot C_{16}H_{31}O)_3$; $C_3H_5(O \cdot C_{18}H_{35}O)_3$), nicht

---

1 WURTZ, Ann. d. Chemie u. Pharm. CII. S. 339.
2 FRIEDEL u. SILVA, Bull. d. l. soc. chim. d. Paris. XX. p. 98.
3 BERTHELOT, Ann. d. chim. et phys. (3) XLI. p. 216.

aber gemischte Aether (d. h. solche mit verschiedenen Säureradikalen, (z. B. $C_3H_5(O \cdot C_{16}H_{31}O)_2(O \cdot C_{18}H_{35}O)$) aufgefunden hat. Methoden, um aus diesen natürlichen Gemischen die einzelnen Verbindungen in völlig reinem Zustande abzuscheiden, sind noch nicht bekannt, und darin liegt der Grund, dass das Vorkommen mancher Fettarten nur aus dem Auftreten der darin enthaltenen Fettsäuren bei der Verseifung hat erschlossen werden können.

B) Cetylalkohol: $C_{16}H_{33} \cdot OH$.

Der Cetylalkohol bildet als Palmitinsäureäther den Hauptbestandtheil des Wallraths; frei findet er sich im Secrete der Bürzeldrüse von Gänsen und Enten. Zur Darstellung wird Wallrath mit kochender alkoholischer Kalilauge zersetzt, die Lösung heiss mit Chlorcalcium gefällt, der Niederschlag mit Wasser gewaschen und dann mit Alkohol ausgekocht; durch Umschmelzen mit Wasser und Umkrystallisiren aus Aether wird der rohe Alkohol gereinigt.[1]

Der Cetylalkohol (Aethal): $C_{16}H_{33} \cdot OH$ krystallisirt in Blättchen, ist in Wasser nicht, in Alkohol und Aether ziemlich löslich, schmilzt bei 50° und destillirt unzersetzt bei 344°. Mit Salpetersäure oxydirt giebt er Palmitinsäure: $C_{16}H_{32}O_2$, ist also ein primärer Alkohol.

C) Cerylalkohol: $C_{27}H_{55} \cdot OH$.

Der Cerotinsäureäther des Cerylalkohols ist der Hauptbestandtheil des chinesischen Wachses; der Alkohol kann daraus auf die beim Cetylalkohol angegebene Art und Weise abgeschieden werden.

Der Cerylalkohol: $C_{27}H_{55} \cdot OH$ ist eine krystallinische wachsartige Masse, welche sich nicht in Wasser, aber in Alkohol, Aether und Benzol löst, und bei 79° schmilzt. Beim Erhitzen mit Natronkalk liefert er Cerotinsäure: $C_{27}H_{54}O_2$ (BRODIE[2]).

D) Myricylalkohol: $C_{30}H_{61} \cdot OH$.

Der Myricylalkohol findet sich als Palmitinsäureäther im Bienenwachse. Er krystallisirt in kleinen Nadeln, ist in Wasser nicht, in Alkohol und Aether ziemlich schwer löslich, schmilzt bei 85°. Durch Natronkalk wird er bei 200° in Melissinsäure: $C_{30}H_{60}O_2$ übergeführt (BRODIE[3]).

---

1 GMELIN, Handb. 4. Aufl. VII. S. 1260; Neues Handwörterb. d. Chem. II. S. 505.
2 BRODIE, Ann. d. Chemie u. Pharm. LXVII. S. 201.
3 Derselbe, Ebenda. LXXI. S. 147.

E) Cholesterin und Isocholesterin: $C_{26}H_{43} \cdot OH$.

Beide isomere Cholesterine finden sich theils frei, theils als Aether im Wollschweisse der Schafe. Bezüglich des Cholesterins kann füglich auf die „Chemie der Galle" von MALY in diesem Handbuche verwiesen werden. Das Isocholesterin wurde von E. SCHULZE[1] entdeckt und nach folgendem Verfahren rein dargestellt. Der in Alkohol unlösliche Theil des Wollfetts wird zunächst verseift, und die abgeschiedenen Alkohole durch 12stündiges Erhitzen mit 4 Th. Benzoësäureanhydrid auf 200° in die Benzoëäther verwandelt, welche durch Behandlung mit heissem Alkohol, worin sie sehr schwer löslich sind, gereinigt werden. Zur Trennung werden die Benzoëäther in Aether gelöst und die Lösung der Verdunstung überlassen: Cholesterinbenzoëäther scheidet sich in dicken Tafeln aus, Isocholesterinbenzoëäther in feinen Nadeln, die leicht abgeschlämmt und durch Umkrystallisiren gereinigt werden können. Durch Verseifung mit alkoholischer Kalilauge erhält man daraus das Isocholesterin.

Das Isocholesterin: $C_{26}H_{43} \cdot OH$ krystallisirt aus Aether und Aceton in feinen durchsichtigen Nadeln, scheidet sich aber aus Alkohol in gallertartigen Massen oder weissen Flocken aus; concentrirte alkoholische Lösungen erstarren beim Erkalten zur durchscheinenden Gallerte. Es schmilzt bei 137—138°; Gemenge von Cholesterin und Isocholesterin schmelzen bei niedrigerer Temperatur als jedes für sich, z.B. bei 130°. Es ist rechtsdrehend; $[\alpha]j$ = ca. + 59°.8. Beim Erkalten erstarrt geschmolzenes Isocholesterin glasig, amorph; in höherer Temperatur scheint es unzersetzt flüchtig zu sein. Die in dem Wollfett vorkommenden Aether des Cholesterins und Isocholesterins sind noch nicht im reinen Zustande bekannt.

2. *Säuren.*

A) Normalbuttersäure: $C_3H_7 \cdot CO \cdot OH$.

Die Normalbuttersäure findet sich hauptsächlich als Glycerinäther in der Butter; ferner im Schweiss, in der Fleischflüssigkeit, in der braunen Flüssigkeit, welche manche Carabusarten bei der Berührung von sich geben. Sie bildet sich in grosser Menge bei der Buttersäuregährung der Milchsäure: $2\,C_3H_6O_3 = C_4H_8O_2 + 2\,CO_2 + 2\,H_2$; gleichzeitig entsteht auch etwas Essigsäure und Capronsäure. Man stellt sie dar durch Gährung von Traubenzucker oder Rohrzucker

1 E. SCHULZE, Ber. d. deutsch. chem. Ges. V. S. 1075, VI. S. 251, VII. S. 570. Journ. f. pract. Chemie. (2) VII. S. 163, IX. S. 321.

mit Kreide und faulem Käse, filtrirt nach längerem Stehen und erhitzt zum Kochen, wobei sich buttersaurer Kalk ausscheidet, der durch Salzsäure zersetzt wird.

Normalbuttersäure: $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH$ ist eine ölige, der Essigsäure ähnlich, aber unangenehm riechende Flüssigkeit, die bei -19^0 krystallinisch erstarrt. Sie siedet bei $162^0.3$ (corr. LINNEMANN[1]). Spec. Gew. 0.9580 bei 14^0. Sie mischt sich mit Wasser in allen Verhältnissen, wird aber durch Chlorcalcium aus der Lösung abgeschieden.

Das Glycerid, Tributyrin: $C_3H_5(C_4H_7O_2)_3$ findet sich in der Kuhbutter, kann auch synthetisch erhalten werden. Es ist ein farbloses neutrales Oel von 1.056 spec. Gew. bei 8^0.

B) Isovalerian- (Isopropylessig)säure: $C_4H_9 \cdot CO \cdot OH$.

Die Isovaleriansäure findet sich namentlich als Glycerid im Thrane von einigen Delphinarten (Delphinus globiceps und phocaena); sie bildet sich auch beim Faulen von Eiweisskörpern (Caseïn), sowie bei der Oxydation derselben mit Chromsäure. Zur Darstellung benutzt man gewöhnlich Fuselöl (Amylalkohol), welches mit Chromsäure und Schwefelsäure oxydirt wird.

Die Isovaleriansäure: $(CH_3)_2 . CH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH$ ist eine ölige, farblose, unangenehm nach Baldrian und faulem Käse riechende Flüssigkeit, welche bei $176^0.3$ (KOPP[2]) siedet. Spec. Gew. 0.931 bei 20^0. Sie braucht 23.6 Th. Wasser von 20^0 zur Lösung, und wird durch Chlorcalcium wieder abgeschieden.

Das Triisovalerin: $C_3H_5(C_5H_9O_2)_3$ findet sich nach CHEVREUL im Delphinthran; es ist ein farbloses, neutrales, in Wasser unlösliches Oel.

C) Capronsäure: $C_5H_{11} \cdot CO \cdot OH$.

Die normale Capronsäure findet sich neben Buttersäure als Glycerid in der Kuhbutter; sie bildet sich in der Regel bei Gährungen neben Buttersäure, und wird bei deren Darstellung als Nebenproduct erhalten. Sie ist eine ölige, farblose Flüssigkeit, welche bei -18^0 erstarrt und bei 205^0 siedet; spec. Gew. 0.928 bei 20^0. Sie mischt sich nicht mit Wasser; hat einen schwachen unangenehmen Geruch.[3]

Das Glycerid ist im reinen Zustande noch nicht bekannt.

---

1 LINNEMANN, Ann. d. Chemie u. Pharm. CLX. S. 228.
2 KOPP, Ebenda. XCV. S. 310.
3 BEILSTEIN, Handb. d. org. Chemie. S. 201.

D) Capryl- und Caprinsäure.

Normale Caprylsäure: $C_7H_{15} \cdot CO \cdot OH$ und normale Caprinsäure: $C_9H_{19} \cdot CO \cdot OH$ finden sich in geringer Menge als Glyceride in der Kuhbutter; erstere krystallisirt in Blättern, schmilzt bei $+16^0.5$, siedet bei 236—237°, ist selbst in siedendem Wasser sehr schwer löslich (1 : 400); letztere bildet feine Nadeln, schmilzt bei 30°, siedet bei 268—270°, ist auch in kochendem Wasser äusserst schwer löslich.[1] Die Glyceride sind in reinem Zustande nicht bekannt.

E) Laurinsäure und Myristinsäure.

Laurinsäure: $C_{11}H_{23} \cdot CO \cdot OH$ und

Myristinsäure $C_{13}H_{27} \cdot CO \cdot OH$ finden sich nach HEINTZ[2] als Cetyläther im Wallrath. Erstere krystallisirt in Nadeln, schmilzt bei 43.6°, ist nicht unzersetzt flüchtig; letztere bildet Blättchen, welche bei 53.8° schmelzen.

F) Palmitinsäure: $C_{15}H_{31} \cdot CO \cdot OH$.

Die Palmitinsäure findet sich in allen Fetten; gewöhnlich als Glycerid, neben denen der Stearinsäure und Oelsäure, bisweilen als Cetyläther (Wallrath) und Myricyläther (Bienenwachs). Bei der Verseifung der Fette erhält man sie deshalb meist mit Stearinsäure und Oelsäure gemengt, von denen sie nur durch ein langwieriges Verfahren völlig befreit werden kann. Die Oelsäure lässt sich durch Ausziehen der gemengten Bleisalze mit Aether, in welchem nur das ölsaure Salz löslich ist, entfernen; Palmitinsäure und Stearinsäure werden sodann durch fractionirte Fällung ihrer alkoholischen Lösung mit essigsaurem Baryt oder Magnesia getrennt (HEINTZ[3]).

Die reine Palmitinsäure bildet schuppige Krystalle, welche bei 62° schmelzen und grösstentheils unzersetzt destilliren.

Das Glycerid, Tripalmitin: $C_3H_5(C_{16}H_{31}O_2)_3$, ist krystallinisch, schmilzt bei 61.5°; in Weingeist ist es fast ganz unlöslich, auch in kochendem, absolutem Alkohol nur wenig, sehr leicht in Aether.

Der Cetyläther: $C_{16}H_{33} \cdot C_{16}H_{31}O_2$, bildet den Hauptbestandtheil des Wallrathes, krystallisirt in schönen Blättern, schmilzt bei 53,5° (HEINTZ).

Der Myricyläther: $C_{30}H_{61} \cdot C_{16}H_{31}O_2$, bildet den in Alkohol

---

1 BEILSTEIN, Handb. d. org. Chemie. S. 204 u. 205.
2 HEINTZ, Ann. d. Chemie u. Pharm. XCII. S. 291.
3 Derselbe, Journ. f. pract. Chemie. LXVI. S. 1.

unlöslichen Theil des Bienenwachses, krystallisirt in federförmigen Aggregaten, schmilzt bei 72° (BRODIE).

G) **Stearinsäure:** $C_{17}H_{35} \cdot CO \cdot OH$.

Findet sich als Glycerid besonders in den festen Fetten (Talgarten), und wird im Grossen aus Hammel- oder Rindstalg gewonnen.

Die reine Stearinsäure krystallisirt in Blättchen, die bei 69.2° (HEINTZ) schmelzen, und in höherer Temperatur im Wasserstoffstrom grösstentheils unzersetzt destilliren. In kaltem Weingeist schwer, in Benzol, Schwefelkohlenstoff, Aether leicht löslich.

Das Glycerid, Tristearin: $C_3H_5(C_{18}H_{35}O_2)_3$, findet sich in allen Fetten; es krystallisirt in perlmutterglänzenden Schuppen und besitzt zwei Schmelzpunkte: zuerst schmilzt es bei 55°, erstarrt bei weiterem Erwärmen wieder und schmilzt dann wieder bei 71.6° (HEINTZ). In kochendem, absolutem Alkohol und Aether ist es leicht löslich. Unreines, mit Palmitin gemengtes Stearin schmilzt schon bei 52°, bez. 62—64°.

H) **Arachinsäure:** $C_{19}H_{39} \cdot CO \cdot OH$.

Die Arachinsäure findet sich als Glycerid in der Kuhbutter und kann durch fractionirte Fällung von den anderen Säuren getrennt werden. Sie krystallisirt in kleinen glänzenden Blättern, welche bei 75° schmelzen (HEINTZ, WEIN).

Das Triarachin: $C_3H_5(C_{20}H_{39}O_2)_3$ ist körnig, in Aether sehr wenig löslich.

I) **Medullinsäure:** $C_{20}H_{41} \cdot CO \cdot OH$.

Das Glycerid der Medullinsäure findet sich nach EYLERTS[1] im Rindsknochenmark; die freie Säure schmilzt bei 72,5°.

K) **Hyaenasäure:** $C_{24}H_{49} \cdot CO \cdot OH$.

Das Glycerid der Hyaenasäure wurde von CARIUS[2] in dem Secret der Analdrüsen von Hyaena gefunden; nach SCHULZE und URICH[3] kommt sie wahrscheinlich auch im Wollschweiss vor. Zur Darstellung wird das erwähnte Secret verseift, aus der Seife das Gemenge der Fettsäuren (Hyaenasäure, Palmitin- und Oelsäure) abgeschieden, und durch Umkrystallisiren aus Alkohol, bez. fractionirte Fällung mit Bleizucker die Hyaenasäure von den anderen Fettsäuren getrennt.

Die reine Hyaenasäure krystallisirt in Körnern, die aus feder-

1 EYLERTS, Kopp's Jahresber. 1860. S. 325.
2 CARIUS, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXXIX. S. 168.
3 SCHULZE u. URICH, Journ. f. pract. Chemie. (2) IX. S. 321.

artigen Nadeln bestehen und bei 77—78° schmelzen; sie ist in kaltem absolutem Alkohol schwer, leichter in heissem, sehr leicht in Aether löslich.

Das Glycerid ist nicht in reinem Zustand bekannt, ist wahrscheinlich im Hyaenafett enthalten.

L) Cerotinsäure: $C_{26}H_{53} \cdot CO \cdot OH$.

Die Cerotinsäure findet sich frei im Bienenwachs (BRODIE[1]); als Cerylläther macht sie den Hauptbestandtheil des chinesischen Wachses aus. Zur Darstellung wird Bienenwachs mit Alkohol ausgekocht, der beim Erkalten entstehende Niederschlag so oft aus Alkohol umkrystallisirt, bis er bei 70° schmilzt, dann ins Bleisalz verwandelt, dieses mit Alkohol und Aether ausgekocht, die Säure abgeschieden und aus Alkohol umkrystallisirt.

Die Cerotinsäure bildet körnige Krystalle vom Schmelzpunkt 78°; in Alkohol schwer löslich.

Der Cerotinsäurecerylläther: $C_{27}H_{55}(C_{27}H_{53}O_2)$ ist krystallinisch, wachsartig; Schmelzpunkt 82°.

M) Physetölsäure: $C_{15}H_{29} \cdot CO \cdot OH$.

Die Physetölsäure ist im Wallrathöl vom Pottwal, Physeter macrocephalus, von HOFSTÄDTER[2] gefunden worden; sie schmilzt bei 30°, oxydirt sich an der Luft, wird durch salpetrige Säure nicht in eine isomere Säure verwandelt.

N) Oelsäure: $C_{17}H_{33} \cdot CO \cdot OH$.

Die Oelsäure findet sich als Glycerid in fast allen festen und flüssigen Fetten, besonders in letzteren. Zur Darstellung verwandelt man die aus einem Oel (Mandelöl) erhaltene Fettsäure in Bleisalze, zieht das ölsaure Bleioxyd mit Aether aus, scheidet die Säure ab, stellt das Barytsalz dar, reinigt dasselbe durch Umkrystallisiren aus Weingeist und zerlegt es durch Weinsäure (GOTTLIEB[3]).

Die reine Oelsäure krystallisirt in farblosen Nadeln, die bei 14° schmelzen; spec. Gew. 0.898 bei 14°. Völlig rein hält sie sich ziemlich gut an der Luft, unrein absorbirt sie dagegen rasch Sauerstoff. Sie wird durch salpetrige Säure in die isomere, feste Elaïdinsäure verwandelt; mit Jodwasserstoff und Phosphor auf 200—210° erhitzt geht sie in Stearinsäure über.

---

1 BRODIE, Ann. d. Chemie u. Pharm. LXVII. S. 180.
2 HOFSTÄDTER, Ebenda. XCI. S. 177.
3 GOTTLIEB, Ebenda. LVII. S. 38.

Das Triolein: $C_3H_5(C_{18}H_{33}O_2)_3$ **ist eine farblose neutrale Flüssigkeit, welche in Weingeist sehr wenig, in Aether sehr leicht löslich ist. Bei Körpertemperatur löst es leicht feste Fette auf. Salpetrige Säure verwandelt es in das isomere Trielaïdin.**

O) Döglingsäure: $C_{15}H_{35} \cdot CO \cdot OH$.

Das Glycerid der Döglingsäure bildet den Hauptbestandtheil des Döglingthrans (von Balaena rostrata). Die freie Säure ist ein bei 0° erstarrendes gelbliches Oel; das Bleisalz ist in Aether löslich. Das Glycerid ist in reinem Zustande noch nicht bekannt (SCHARLING[1]).

Die verschiedenen Fette nach ihrem Ursprunge.

1. Feste Glycerinfette.[2]

1. Menschenfett. Dasselbe ist gelblich, bei 20—25° völlig flüssig[3], erstarrt erst unterhalb 12—15°; es enthält die Glyceride von Oelsäure und Palmitinsäure, weniger von Stearinsäure (HEINTZ). Nach LANGER[4] ändert sich seine Zusammensetzung mit dem Alter; das von Neugeborenen enthält mehr Palmitinsäure und Stearinsäure, weniger Oelsäure als das von Erwachsenen, und zeigt daher auch einen höheren Schmelzpunkt (45°). LANGER fand in demselben, wie auch schon LERCH, geringe Mengen Buttersäure und Capronsäure, aber keine dem Cetylalkohol ähnlichen Substanzen.

2. Schweineschmalz. Bei gewöhnlicher Temperatur weich, schmierig, schmilzt bei 40.5° (Nierenfett bei 30°); es ist weiss, enthält die Glyceride von Palmitinsäure, Oelsäure und Stearinsäure.

3. Gänsefett ist fast weiss, schmilzt bei 24—26°. Es enthält ausser den Glyceriden von Palmitin-, Stearin- und Oelsäure auch noch die von Butter- und Capronsäure.

4. Hundefett hat eine ähnliche Consistenz wie Gänsefett, ist bräunlichweiss, fängt bei 22.5° zu schmelzen an.

5. Fuchsfett ähnelt dem vorigen, beginnt bei 27° zu schmelzen, ist aber erst bei 54° völlig flüssig.

6. Elephantenfett ist weiss bis gelblich, weich, schmilzt bei 28°.

---

1 SCHARLING, Kopp's Jahresber. 1847/48. S. 567.

2 s. GMELIN, Handb. 4. Aufl. VII. S. 1300, woselbst auch die ältere Literatur zusammengestellt ist.

3 Der Schmelzpunkt ist beim Menschenfett wie auch bei dem Fette anderer Thiere, je nach dem Körpertheil von dem dasselbe stammt, etwas veränderlich.

4 LANGER, Monatsh. f. Chemie. II. S. 382.

7. Hammeltalg ist weiss, sehr fest, schmilzt bei 50°; enthält hauptsächlich Tristearin neben Tripalmitin und wenig Trioleïn.

8. Kameeltalg aus dem Höcker ist gelblichweiss, nicht sehr fest, beginnt bei 22.5° zu schmelzen.

9. Rindstalg ist blassgelb bis weiss, schmilzt bei 47°, erstarrt bei 37°. Er enthält etwas weniger Tristearin, etwas mehr Tripalmitin und etwa ebensoviel Trioleïn wie Hammeltalg. Das Kalbsfett ist weiss, weicher als Ochsentalg, beginnt bei 52° zu schmelzen.

10. Fasanfett ist gelb, bei gewöhnlicher Temperatur griessig, bei 45° vollkommen flüssig.

11. Jaguarfett ist pomeranzengelb, riecht sehr unangenehm, gesteht nicht völlig bei 29.5°.

12. Pferdefett ist bräunlich, von der Consistenz dicken Terpentins, beginnt bei 30° zu schmelzen. Das Kammfett ist dagegen weiss, fester als Schweineschmalz und fängt bei 32° an zu schmelzen.

13. Hasenfett ist honiggelb, dickflüssig, krümlig, riecht nach Leinölfirniss, trocknet an der Luft. Es enthält flüchtige Säuren, fängt bei 26° zu schmelzen an.

14. Dachsfett ist gelbweiss, bei gewöhnlicher Temperatur ölig mit einigen Körnern; soll Valerian-, Capron- und Caprylsäure enthalten.

15. Das Fett der Seeschildkröte enthält kein Stearin, nur Palmitin und Oleïn.

16. Cantharidenfett enthält Stearin, Palmitin und Oleïn, ist grün, butterartig körnig, reagirt sauer und riecht nach Cantharīden; schmilzt bei 34°.

2. Flüssige Glycerinfette (Oele und Thrane[1]).

1. Klauenfett vom Rinde oder Hammel ist blassgelb, geruch- und geschmacklos.

2. Walfischthran ist ölig, von spec. Gew. 0.927 bei 20°, enthält Oleïn, Palmitin und Valerin, ausserdem auch noch andere, nicht genau bekannte Stoffe.

3. Thran von Delphinus phocaena ist blassgelb; spec. Gew. 0.937 bei 16°; riecht nach frischen Sardellen. Reagirt neutral, nimmt aber an der Luft saure Reaction an; enthält Oleïn, Palmitin und Valerin.

4. Thran von Delphinus globiceps ist dem vorigen sehr ähnlich; spec. Gew. 0.918 bei 20°. Er enthält ausser Palmitin, Oleïn und Valerin auch Wallrathfett, Riechstoffe und gelben Farbstoff.

1 vgl. GMELIN, Handb. 4. Aufl. VII. S. 1241.

5. Robbenthran ist heller- oder dunklerbraun, dickflüssig, von sehr unangenehmem Geruch; spec. Gew. 0.9303—0.9317 bei 11°.

6. Haifischthran, von Squalus maximus, ist schwach gelb, von spec. Gew. 0.870—0.876; hat einen unangenehmen Geruch und scheint eine besondere Oelsäure zu enthalten; ist reich an Jod.

7. Leberthran, Stockfischthran wird aus der Leber verschiedener Gadusarten erhalten. Er ist goldgelb bis dunkelbraun, von eigenthümlichem Fischgeruch und Geschmack, besteht aus Olein und Palmitin mit etwas Buttersäure, Caprinsäure und anderen noch sehr wenig bekannten Substanzen (Gaduin, Gadinsäure u. s. w.), enthält Jod, Brom, Phosphor und Schwefel.

3. Cetyl-, Ceryl- und Myricylfette.

1. Wallrath, Spermaceti, findet sich mit anderen Fetten, dem Wallrathöl, gemengt, in besonderen Höhlungen im Kopfe mancher Walfischarten; nach dem Tode des Thieres krystallisirt der Wallrath beim Erkalten aus und wird durch Pressen vom Oel befreit. Er besteht aus fast ganz reinem palmitinsaurem Cetyloxyd, krystallisirt in schönen grossen Blättern, schmilzt bei 44°, ist selbst in kochendem absolutem Alkohol nur schwer, leicht in kochendem Aether löslich. HEINTZ vermuthet, dass im Wallrath neben dem Cetylalkohol noch kleine Mengen ähnlicher homologer Alkohole, von ihm als Stethal, Methal und Lethal bezeichnet, vorkommen.[1]

2. Chinesisches Insectenwachs besteht aus fast reinem Cerotinsäurecerylätber.

3. Bienenwachs.[2] Dasselbe ist ein wechselndes Gemenge von in Alkohol löslicher Cerotinsäure und in Alkohol unlöslichem palmitinsaurem Myricyläther; ausserdem enthält es kleine Mengen eines gelben Farbstoffs, einer riechenden Substanz und eines Oels, welches bei 28°.5 schmilzt und dem Wachs die Klebrigkeit verleiht. Bei Gegenwart von Feuchtigkeit dem Sonnenlicht ausgesetzt wird das Wachs geruch- und geschmacklos und gebleicht, es ist dann in der Kälte spröde, und in der Wärme biegsam, schmilzt bei 61—64°. Spec. Gew. 0.96—0.966 (im festen Zustande). Betreffs der Bildung des Wachses im Körper der Bienen vgl. ERLENMEYER und v. PLANTA-REICHENAU, Bienenzeitung. XXXVI. S. 2—3 (1880); dieselben ge-

---

1 HEINTZ, Ann. d. Chemie u. Pharm. XCII. S. 299; vgl. SCHARLING, Ebenda. XCVI. S. 236 und HEINTZ, Ebenda. XCVI. S. 271.

2 vgl. GMELIN, Handb. 4. Aufl. VII. S. 2129.

langen zu dem Schluss, dass das Wachs nicht aus stickstoffhaltigen, sondern aus stickstofffreien Substanzen, namentlich Zucker, erzeugt wird.

4. *Cholesterin- und Isocholesterinfette.*

Fette, welche bei der Verseifung Cholesterin und Isocholesterin geben, sind bisher nur im sog. Wollschweiss (Wollfett) der Schafwolle gefunden worden. Derselbe enthält nach Hartmann, sowie E. Schulze[1] überhaupt keine Glycerinfette, sondern Cholesterin- und Isocholesterinfette (in Alkohol unlöslicher Theil) neben freiem Cholesterin, ölsaurem Kali und geringen Mengen anderer Substanzen (in Alkohol löslicher Theil); E. Schulze und A. Urich[2] konnten auch neuerdings die Anwesenheit eines sehr kohlenstoffreichen, leicht schmelzbaren Alkohols (mit 80.14% C und 12.29% H) nachweisen, denselben aber noch nicht rein darstellen. Von Fettsäuren wurde etwas Hyaenasäure gefunden, neben anderen hohen Gliedern dieser Reihe, und vorwiegend Oelsäure (E. Schulze und A. Urich[3]); ein Theil dieser Säuren ist im freien Zustande vorhanden. Von mineralischen Basen ist hauptsächlich Kali vorhanden (daher die Benutzung der Wollwaschwässer zur Potaschefabrikation); nach Cloëz[4] findet sich daneben auch stets Natron, dessen Menge nach der Art des Futters wechselt. So enthielt Fett von an der Meeresküste gezogenen Schafen (prés salés) 131 Th. Natron auf 1000 Th. Kali, weiter im Lande 33 Th. Natron auf 1000 Th. Kali, im Innern 36 : 1000, während die Asche menschlichen Schweisses 530 Th. Natron auf 1000 Th. Kali ergab. Die sog. pechschweissige Wolle enthält nach Schulze und Barbieri[5] viel mehr Fett als andere Wolle und keine Kaliseifen; lässt sich deshalb auch durch Wasser nicht rein waschen.

Anhang: *Hautsalbe.*[6]

Fast überall in der Haut finden sich einfache oder traubige Talgdrüsen, deren Secret auf die Hautoberfläche ergossen wird. Diese Hautsalbe ist im Allgemeinen noch sehr wenig untersucht, da es nur in gewissen Fällen möglich ist, grössere, zur Analyse hinreichende Mengen desselben zu erhalten, z. B. von dem Secret der Bürzeldrüse

1 E. Schulze, Ber. d. deutsch. chem. Ges. V. S. 1075.
2 E. Schulze u. A. Urich, Ebenda. VII. S. 570.
3 E. Schulze u. A. Urich, Journ. f. pract. Chemie. (2) VII. S. 163, IX. S. 321.
4 Cloëz, Ber. d. deutsch. chem. Ges. II. S. 285.
5 Schulze u. Barbieri, Journ. f. Landwirthsch. XXVII. S. 125.
6 vgl. Gmelin, Handb. 4. Aufl. VIII. S. 294.

mancher Vögel. Alle diese Secrete (Vernix caseosa, Smegma praeputii, Castoreum, Ohrenschmalz, Bürzeldrüsensecret u. s. w.) enthalten neben Fetten, Fettsäuren und unbekannten Substanzen auch Eiweisskörper, welche in ihren Reactionen mit den Albuminaten übereinstimmen und deshalb wohl als „Caseïn" bezeichnet werden; da indessen dieses sich durch seine Fähigkeit mit Lab zu gerinnen wesentlich von den Albuminaten unterscheidet, und Gerinnungsversuche mit den Eiweisskörpern der Hautsalbe noch nicht angestellt worden sind, so dürfen letztere auch noch nicht mit dem Namen „Caseïn" belegt werden.

Neuerdings hat DE JONGE[1] das Secret der Bürzeldrüse von Gänsen und wilden Enten untersucht. Dasselbe ist in den oberflächlichen Theilen (im Ausführungsgange) der Drüsen stets dunkelgelb, zäh, von fast lehmiger Consistenz, in den tiefer gelegenen Theilen heller und leichtflüssiger, reagirt sauer, riecht sehr schwach nach Gänseschmalz. In Wasser, Alkohol, Aether ist es nur theilweise löslich.

Die quantitative Analyse ergab folgende Werthe:

Bestandtheile		Secret von Gänsen	Secret von wilden Enten
Wasser		608.07	584.66
Eiweissstoffe und Nucleïn		179.66	127.63
Aetherextract	Cetylalkohol	74.23	104.02
	Oelsäure	56.48	—
	Niedere Fettsäuren	3.73	14.84
	Lecithin	2.33	—
	Unbestimmte Stoffe, Verlust	50.00	128.22
Alkoholextract		10.90	18.31
Wasserextract		7.53	11.31
Asche	lösliche Salze	3.71	9.35
	unlösliche "	3.36	1.66
		1000.00	1000.00

Zucker oder Harnstoff wurde in dem Secrete nicht gefunden; die Eiweissstoffe wurden als Albuminat und Albumin erkannt. Bemerkenswerth ist der Gehalt desselben an Cetylalkohol, welcher bisher nur als Bestandtheil des Wallraths bekannt war. Die Fettsäuren waren grösstentheils als Fette, ein kleiner Theil als Seifen oder frei vorhanden; die Asche enthielt Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium und Chlor.

Im Ohrenschmalz fanden PÉTREQUIN und CHEVALIER[2] wenig

1 DE JONGE, Ztschr. f. physiol Chemie. III. S. 225.
2 PÉTREQUIN u. CHEVALIER, Maly's Jahresber. 1871. S. 36.

Wasser, einen rothen Farbstoff, Stearin, Oleïn, eine in Alkohol lösliche und eine darin unlösliche Kaliseife, eine in Aether, Alkohol und Wasser unlösliche, kalihaltige Substanz, wenig Kalk und Spuren von Natron. Vergleichende Untersuchungen über das Ohrenschmalz von Menschen und Thieren sind von PÉTREQUIN[1] veröffentlicht worden.

VIERTES CAPITEL.

Gehirn und Nerven.

Die chemische Zusammensetzung der Gehirn- und Nervenmasse ist trotz zahlreicher Untersuchungen noch sehr wenig erkannt; am meisten noch die des Gehirns, da dieses allein in grösserer Menge leicht zu beschaffen ist. Die frische Hirnmasse ist ausserordentlich weich, wird aber nach dem Tode etwas fester, eine Erscheinung, die aber nicht auf der Gerinnung eines Eiweisskörpers (analog der Muskelstarre) zu beruhen braucht, sondern auch durch die Ausscheidung eines vorher gelösten Körpers im festen Zustande (Cerebrin, Cholesterin) bei der Abkühlung hervorgebracht sein kann. Die graue und die weisse Substanz differiren sehr bedeutend in ihrer Zusammensetzung (s. u.); da sie mechanisch nicht vollständig von einander getrennt werden können, hat neuerdings B. DANILEWSKI[2] den Versuch gemacht, ihre specifischen Gewichte pyknometrisch zu ermitteln, und aus der Vergleichung dieser Zahlen mit dem spec. Gew. des Gesammtgehirns ihr gegenseitiges Verhältniss zu bestimmen. Er fand das spec. Gew. der grauen Substanz beim Menschen zu 1.02927—1.03854, der weissen zu 1.03902—1.04334; beim Hunde entsprechend: 1.02891—1.03713 und 1.03502—1.04297; für das Grosshirn des Menschen berechnete er alsdann: 37.7—39.0 % graue auf 62.3—61.0 % weisse Substanz, für das Grosshirn des Hundes: 50.0—56.7 % graue auf 50.0—43.3 % weisse Substanz.

Die Reaction der grauen Substanz ist während des Lebens stets sauer, die der weissen dagegen neutral oder schwach alkalisch; erstere beruht höchst wahrscheinlich auf einem Gehalte der Ganglienzellen an freier Milchsäure (GSCHEIDLEN[3]). Die Substanz der peri-

1 PÉTREQUIN, Maly's Jahresber. 1872. S. 33; Gaz. méd. de Paris. 1872. p. 175.
2 B. DANILEWSKI, Med. Centralbl. XVIII. S. 241.
3 GSCHEIDLEN, Arch. f. d. ges. Physiologie. VIII. S. 171.

pherischen Nerven reagirt nicht sauer, auch nicht nach erschöpfender Thätigkeit oder beim Absterben (HEIDENHAIN; nach FUNKE und RANKE tritt jedoch eine Reactionsänderung während der Thätigkeit ein); wird weisse Substanz auf 45—50° erwärmt, so wird dieselbe sauer, nicht aber, wenn man sie rasch auf 100° erhitzt. Bei dieser Temperatur erfährt aber die Hirnmasse eine Härtung, welche auch durch Behandlung mit Alkohol, Säuren oder manchen Metallsalzen erzielt werden kann.

Als chemische Bestandtheile des Gehirns und der Nerven hat man bisher erkannt: Wasser, Eiweissstoffe, eine dem Elastin sehr ähnliche Substanz, eigenthümliche phosphorhaltige Körper, Cerebrine, Neurokeratin, Xanthinkörper (SCHERER[1], STÄDELER[2] beim Ochsen), Harnsäure (sehr wenig beim Ochsen, W. MÜLLER[3]), Kreatin (beim Menschen, nicht beim Ochsen, LERCH, MÜLLER; bei der Taube und beim Hunde, STÄDELER[4]), Leucin oder dessen Homologe (beim Ochsen, MÜLLER), Gährungsmilchsäure und flüchtige Fettsäuren (MÜLLER), Inosit (10 g aus 50 Pfund Rindsgehirn, MÜLLER), Cholesterin; ferner phosphorsaure Alkalien und Kalk, schwefelsaure Alkalien, Chlornatrium, Magnesia, Eisenoxyd, Kieselsäure und Fluor in Spuren; vielleicht auch Ammoniak und Harnstoff. Als phosphorhaltige Substanzen sind mit Sicherheit nachgewiesen worden Lecithin, Protagon und Nucleïn (v. JAKSCH[5]), doch ist ersteres vielleicht ein Zersetzungsproduct des Protagons. Das Nucleïn des Gehirns stimmt im Allgemeinen in seinen Eigenschaften mit dem Nucleïn MIESCHER's aus Lachssperma überein, doch enthält es nur 1.7—2.1 % P. Wahrscheinlich sind indessen auch noch andere phosphorhaltige Substanzen im Gehirn enthalten; THUDICHUM[6] giebt wenigtens an, eine ganze Reihe solcher Körper, die er als Myeline und Kephaline bezeichnet, dargestellt zu haben, doch scheint er keine reinen Substanzen unter den Händen gehabt zu haben. Auch bezüglich der Cerebrine (Cerebrin, Homocerebrin, Enkephalin von PARCUS) ist noch nicht sichergestellt, ob dieselben unmittelbar im Gehirn vorhanden oder erst durch Zersetzung des Protagons und ähnlicher complicirter Verbindungen entstanden sind. Ein Gemenge (DIACONOW) oder auch eine Verbindung von Lecithin und Cerebrin allein kann das Protagon nicht sein; ist dieses wirklich die Muttersubstanz der ersteren beiden, so muss bei

1 SCHERER, Ann. d. Chemie u. Pharm. CVII. S. 314.
2 STÄDELER, Ebenda. CXVI. S. 102. 3 W. MÜLLER, Ebenda. CIII. S. 131.
4 STÄDELER, Journ. f. pract. Chemie. LXXII. S. 256.
5 v. JAKSCH, Arch. f. d. ges. Physiologie. XIII. S. 469.
6 THUDICHUM, Reports of the Med. Off. of the Privy Council and Soc. Gov. Board. New Series. No. 3; Chem. News. XXXI. p. 112.

seiner Zersetzung wenigstens noch ein dritter, bisher allerdings noch nicht aufgefundener Körper entstehen, und zwar, wenn man annimmt, dass der ganze Phosphorgehalt des Protagons als Lecithin austritt, ein Körper, welcher kohlenstoffärmer und stickstoffreicher als das Cerebrin (von PARCUS) ist und vermuthlich zu dem Cholesterin in naher Beziehung steht. Würde sich eine derartige Spaltung des Protagons thatsächlich nachweisen lassen, so wäre weiter zu vermuthen, dass das Homocerebrin auf ähnliche Weise aus einem besonderen protagonähnlichen Körper entsteht.

Die Eiweissstoffe des Gehirns sind noch wenig untersucht; PETROWSKY[1] giebt an, dass der eine in Kochsalzlösung von mittlerer Concentration löslich ist und aus dieser Lösung sowohl durch Eintragen von festem Chlornatrium, als auch durch Verdünnen mit Wasser gefällt wird, mithin dem Myosin sich ähnlich verhält; in der grauen Substanz fand er noch einen anderen, in Wasser löslichen, bei 75° gerinnenden Eiweisskörper, der anscheinend in der weissen Substanz fehlte.

Eigenthümliche Bestandtheile des Gehirns und der Nerven.

1. Phosphorhaltige Substanzen.

Protagon.

O. LIEBREICH[2] stellte im Jahre 1864 aus mit Wasser und Aether bei 0° möglichst von Cholesterin befreiter Gehirnmasse durch Ausziehen mit 85 % Weingeist bei 45° und Erkälten der Lösung auf 0° einen phosphor- und stickstoffhaltigen krystallinischen Körper dar, den er als Protagon bezeichnete. Später wurde derselbe von DIACONOW[3] und HOPPE-SEYLER als ein Gemenge von Lecithin und Cerebrin betrachtet, weil das Protagon mit Barytwasser gekocht eine cerebrinähnliche Substanz und ausserdem die Zersetzungsproducte des Lecithins liefert, sowie weil der Phosphorgehalt des Protagons beim Umkrystallisiren aus warmem Alkohol sinkt. In neuerer Zeit haben GAMGEE und BLANKENHORN[4] die Versuche LIEBREICH's wieder aufgenommen, und dessen Resultate fast durchgehends bestätigt; sie haben sich namentlich überzeugt, dass 4—5 mal umkrystallisirtes Protagon denselben Phosphorgehalt besitzt wie nur einmal umkrystallisirtes, woraus sie schliessen, dass das Protagon nicht als ein blosses Gemenge von Cerebrin und Lecithin zu betrachten ist.

1 PETROWSKI, Arch. f. d. ges. Physiologie. VII. S. 367.
2 O. LIEBREICH, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXXXIV. S. 29.
3 DIACONOW, Med. Centralbl. 1869. S. 97.
4 GAMGEE u. BLANKENHORN, Ztschr. f. physiol. Chemie. III. S. 260.

Zur Darstellung des Protagons wird ganz frisches Hirn von Blut und Häuten möglichst befreit, zerkleinert und dann 12—18 Stunden lang mit 85 % Alkohol bei 45° digerirt, heiss filtrirt und diese Operation so oft wiederholt, als sich noch beim Abkühlen der Lösung auf 0° ein Niederschlag abscheidet. Der erhaltene Niederschlag wird auf einem Filter gesammelt, dann mit kaltem Aether von Cholesterin u. s. w. befreit, zwischen Papier gepresst, an der Luft und dann über Schwefelsäure getrocknet, gepulvert, mit etwas Wasser befeuchtet, in Alkohol suspendirt und allmählich auf 45° erwärmt; beim sehr langsamen Erkalten der filtrirten Lösung scheidet sich dann das Protagon in mikroskopischen Nadeln ab, deren Form und Anordnung je nach dem Concentrationsgrade der Lösung etwas differirt; bei rascher Abkühlung fällt es amorph aus. In kaltem Alkohol und Aether ist es schwer, in den warmen Flüssigkeiten leichter löslich; in absolutem Alkohol über 55° erhitzt, zersetzt es sich unter Bildung öliger Tropfen (L.). Mit Wasser quillt Protagon sehr stark zu einer kleisterartigen Masse auf, die sich in viel Wasser mit geringer Opalescenz löst; wird diese Lösung mit concentrirten Salzlösungen ($NaCl$, $CaCl_2$) gekocht, so coagulirt sie, indem sich das Protagon als flockige Masse abscheidet. In Eisessig löst sich Protagon klar auf; beim Abkühlen der Lösung scheiden sich Krystalle aus. Beim Erhitzen zersetzt sich Protagon schon unter 100°, und zwar um so leichter, je wasserfreier es ist; es bräunt sich bei 150° und schmilzt bei 200° zu einem tiefbraunen Syrup; durch Aufkochen mit Wasser wird es nicht verändert. Mit Barytwasser gekocht giebt es Neurin, Fettsäuren und Glycerinphosphorsäure, nach DIACONOW auch Cerebrin. Nach GAMGEE und BLANKENHORN wird es auch durch anhaltendes Kochen mit Aether zersetzt. Bei der Analyse des Protagons fanden GAMGEE und BLANKENHORN im Mittel: 66.39 % C, 10.69 % H, 2.39 % N, 1.068 % P, woraus sie die Formel $C_{160}H_{308}N_5PO_{35}$ berechnen.

2. *Phosphorfreie Substanzen.*

A) Cerebrin.

Das Cerebrin wurde zuerst von W. MÜLLER[1] in reinerem Zustande (phosphorfrei) erhalten und näher untersucht; BOURGOIN[2] fand dasselbe ebenfalls phosphorfrei, aber ärmer an Stickstoff als MÜLLER, und OTTO und KÖHLER[3] gaben sogar an, dass das Cerebrin stickstofffrei sei. Neuere Untersuchungen über dasselbe rühren von GEO-

1 W. MÜLLER, Ann. d. Chemie u. Pharm. CV. S. 365.
2 BOURGOIN, Bull. d. l. soc. chim. d. Paris. XXI. p. 482.
3 OTTO u. KÖHLER, Arch. f. pathol. Anat. XLI. S. 265.

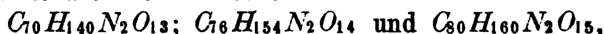
GHEGAN[1] und PARCUS[2] her; letzterem gelang es, das nach der Vorschrift von MÜLLER dargestellte Präparat in drei wohlcharakterisirte, im Verhalten einander sehr ähnliche Körper: Cerebrin, Homocerebrin und Enkephalin zu zerlegen.

Zur Darstellung des (rohen) Cerebrins kann man entweder, wie GEOGHEGAN, zerriebenes von Blut und Häuten befreites Gehirn kalt mit Alkohol und Aether extrahiren, die rückständige Masse mit Alkohol kochen, heiss filtriren, und die beim Erkalten ausgeschiedene Masse durch Aether vom Cholesterin, und durch Kochen mit Barytwasser vom Lecithin befreien, den Baryt mit Kohlensäure fällen, das Cerebrin wieder in heissem Alkohol lösen, filtriren und in der Kälte auskrystallisiren lassen — oder man rührt, nach PARCUS (MÜLLER), das mit Wasser gewaschene und durch ein Tuch gepresste Gehirn mit conc. Barytwasser an, erhitzt unter Umschütteln zum einmaligen Aufkochen (ist die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit trüb, so muss noch mehr Baryt zugesetzt und nochmals aufgekocht werden), filtrirt, wäscht mit heissem Wasser aus, trocknet den Rückstand und extrahirt ihn mit kochendem Alkohol, wobei das Cerebrin weniger in den ersten, als hauptsächlich in die folgenden Auszüge übergeht und sich beim Erkalten ausscheidet. Durch Aether befreit man es vom Cholesterin, durch Auflösen in Alkohol bei 60° von beigemengten Barytsalzen, deren letzte Spuren durch Waschen des Cerebrins mit kohlensäurehaltigem Wasser und Umkrystallisiren aus Alkohol entfernt werden können. Das so erhaltene Cerebrin ist anscheinend ganz homogen; wird es aber aus Alkohol umkrystallisirt und die Mutterlauge vorsichtig verdunsten gelassen, so scheiden sich aus derselben am Rande feine Blättchen, oder auch schon beim blossen längeren Stehen gallertartige Fetzen aus, welche kein Cerebrin sind. Daher muss das wie oben angegeben dargestellte Cerebrin zur völligen Reinigung noch so oft aus Alkohol umkrystallisirt werden, bis die erwähnten Verunreinigungen aus der Mutterlauge verschwunden sind, was erst nach 20—30 Krystallisationen erreicht wird (PARCUS).

Das auf diese Weise völlig gereinigte Cerebrin stellt getrocknet ein schneeweisses Pulver dar, welches sich in kochendem Alkohol leicht, in kaltem schwer löst und unter dem Mikroskope als aus durchsichtigen, sehr schwach anisotropen Kügelchen bestehend erscheint. In heissem Aceton, Chloroform, Benzol, Eisessig ist es löslich, nicht aber in Aether; in heissem Wasser quillt es etwas auf,

1 GEOGHEGAN, Ztschr. f. physiol. Chemie. III. S. 332.
2 PARCUS, Journ. f. pract. Chemie. (2) XXIV. S. 310.

ohne jedoch einen Kleister zu bilden, und setzt sich beim Erkalten in Flocken ab. Im Reagensrohr vorsichtig über einer kleinen Flamme erhitzt, schmilzt es ohne Zersetzung; versucht man aber in gewöhnlicher Weise den Schmelzpunkt zu bestimmen, so färbt es sich bei 145° gelb, bei 160° unter beginnendem Schmelzen stark braun und schmilzt bei 170° zu einer braunen Flüssigkeit. Bei der trocknen Destillation giebt es ein braunes Oel, und eine beim Erkalten krystallinisch erstarrende Substanz neben einer wässrigen nach Caramel riechenden, sauer reagirenden Flüssigkeit; letztere enthält eine Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirende Substanz (PARCUS). Mit Salzsäure gekocht liefert Cerebrin ebenfalls eine FEHLING'sche Lösung beim Kochen reducirende Substanz, welche nach GEOGHEGAN eine Säure ist. In conc. Schwefelsäure löst sich Cerebrin zunächst ohne stärkere Färbung; allmählich wird die Lösung durch Wasseranziehung purpurroth bis violett und endlich schwarz, wobei sich zugleich eine fasrige Masse ausscheidet. Durch Waschen mit Wasser und Lösen in Aether kann dieselbe gereinigt werden; sie ist weiss, sehr leicht in Chloroform und Aether löslich, schmilzt bei 62—65°, und giebt, mit Kalihydrat geschmolzen, unter Wasserstoff- und Grubengasentwicklung Palmitinsäure. GEOGHEGAN nennt diese Substanz Cetylid und giebt ihr die Formel $C_{22}H_{42}O_5$. Mit conc. Salpetersäure gekocht verwandelt sich Cerebrin unter Gelbfärbung und Gasentwicklung in ein auf der heissen Flüssigkeit schwimmendes Oel, welches in der Kälte amorph erstarrt, und vermuthlich Palmitinsäure ist (MÜLLER, GEOGHEGAN). PARCUS fand für sein vollständig gereinigtes Cerebrin folgende Zusammensetzung: 69.08% C; 11.47% H; 2.13% N, woraus sich folgende drei Formeln ableiten lassen:



$$C_{70}H_{140}N_2O_{13};\ C_{76}H_{154}N_2O_{14}\ \text{und}\ C_{80}H_{160}N_2O_{15},$$

zwischen denen aber vorläufig noch keine Entscheidung möglich ist. Das Phrenosin THUDICHUM's ist unreines Cerebrin.

Anmerkung. In der soeben erschienenen 5. Aufl. seines Handbuches der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse spricht HOPPE-SEYLER S. 192 die Vermuthung aus, dass bei der von PARCUS befolgten Darstellungsweise des Cerebrins eine Verunreinigung desselben mit den aus der Zersetzung des ganzen Lecithins im Gehirn resultirenden Barytverbindungen von Stearin-, Palmitin- und Oelsäure, vielleicht auch von etwas Eiweissstoff geschehen sei, und dass in diesen Verunreinigungen, welche in heissem Alkohol sich mehr als in kaltem lösen, vielleicht die Ursache der Differenz der Resultate von PARCUS und GEOGHEGAN zu suchen sei (letzterer fand im Mittel: 68.74 % C, 10.91 % H und 1.44 % N). Wenn HOPPE-SEYLER die beiden Arbeiten von GEOGHEGAN und PARCUS nochmals mit Aufmerksamkeit lesen und die beiderseitigen Darstellungsmethoden (dieselben sind oben genügend ausführlich wiedergegeben) vergleichen

wollte, so würde er finden, was ihm bisher entgangen zu sein scheint, dass Beide das Gehirn mit Alkohol gekocht und das Lecithin mit Barytwasser zersetzt haben, dass mithin seine Einwendungen ebenso gut auf GEOGHEGAN's Arbeit wie auf die von PARCUS anwendbar sind; er würde aber auch weiter finden, dass PARCUS die grösste Sorgfalt darauf verwendet hat, sein Präparat von Barytsalzen und anderen Verunreinigungen zu befreien, während GEOGHEGAN darüber kein Wort weiter verliert, als dass er angiebt, den überschüssigen Baryt durch Kohlensäure gefällt zu haben, eine im vorliegenden Falle ganz ungenügende Operation. Hätte GEOGHEGAN sein Cerebrin öfters aus Alkohol umkrystallisirt und die Mutterlaugen auf Fremdkörper untersucht, so würde er unzweifelhaft das Homocerebrin ebenfalls gefunden und in seiner Abhandlung erwähnt haben. Bezüglich der Eiweisskörper will ich hier noch ausdrücklich anführen, dass ich die noch in meinem Besitze befindlichen Präparate von PARCUS durch Kochen mit MILLON's Reagens darauf geprüft habe, aber auch nicht die leiseste Spur einer Rothfärbung daran habe wahrnehmen können. Für den unbefangenen Beurtheiler kann hiernach kein Zweifel darüber aufkommen, dass PARCUS das reinste Präparat unter den Händen gehabt hat.

B) Homocerebrin und Enkephalin.

Aus dem rohen Cerebrin hat PARCUS[1] noch zwei Substanzen zu isoliren vermocht, welche dem Cerebrin sehr nahe verwandt sind, und welche er als Homocerebrin und Enkephalin bezeichnet. Die Trennung aller drei Körper gelingt nur durch sehr häufiges Umkrystallisiren aus Alkohol und Aether, worüber das Nähere in der citirten Abhandlung nachzusehen ist.

Das Homocerebrin scheidet sich aus der heissen alkoholischen Lösung niemals in körnigen Gebilden, wie das Cerebrin, sondern als gallertartige Masse aus, die concentrirtere Lösungen vollständig erstarren macht. Unter dem Mikroskope erscheint es in schönen äusserst feinen Nadeln krystallisirt; gegen Lösungsmittel verhält es sich wie Cerebrin, ist aber in Alkohol leichter löslich wie dieses und scheidet sich auch langsamer aus. Beide bilden übrigens damit übersättigte Lösungen; als je 1 g Cerebrin und Homocerebrin in je 500 cc Alkohol gelöst worden waren, fanden sich in der Mutterlauge gelöst:

	nach 16 Stunden	nach weiter 1 Tag	nach weiter 8 Tagen	nach weiter 8 Tagen	
1 Th. Cerebrin	in 2688 Th.	4956 Th.	9912 Th.	12200 Th.	Alkohol
1 Th. Homocerebrin	in 592 „	1043 „	1800 „	1934 „	„

Mit Wasser gekocht quillt es auf, giebt aber keinen Kleister; beim Erhitzen verhält es sich wie Cerebrin, zersetzt sich aber etwas leichter als dieses. Es ist ebensowenig hygroskopisch wie Cerebrin (dieses nimmt an feuchter Luft ca. 2% an Gewicht zu), giebt beim

1 PARCUS, a. a. O.

Kochen mit Salzsäure ebenfalls eine FEHLING'sche Lösung reducirenden Körper. Seine Menge im Gehirn beträgt nur etwa 1/4 von der des Cerebrins. Die Zusammensetzung des Homocerebrins fand PARCUS zu: 70.06 % *C*; 11.595 % *H*; 2.23 % *N* (im Mittel), woraus sich die Formeln: $C_{70}H_{138}N_2O_{12}$, $C_{76}H_{152}N_2O_{18}$ und $C_{80}H_{158}N_2O_{14}$ berechnen lassen; ob es mit Cerebrin homolog ist oder durch einen Mindergehalt an Wasser sich von demselben unterscheidet, muss noch dahingestellt bleiben. Das Kerasin THUDICHUM's ist unreines Homocerebrin.

Das Enkephalin ist nur in sehr geringer Menge im Gehirn vorhanden; es krystallisirt, wenn ganz rein, aus verdunstenden Lösungen in leicht gekrümmten schönen Blättchen aus, vermag auch mit Alkohol eine Gallerte zu bilden. Mit Wasser gekocht bildet es einen vollständigen Kleister, der auch nach dem Erkalten fortbesteht. Gegen Salzsäure verhält es sich ähnlich wie Cerebrin und Homocerebrin; PARCUS hält es für möglich, dass es ein Zersetzungsproduct derselben sei, da diese mit Barytwasser oder Salzsäure kurze Zeit gekocht eine kleine Menge einer in Blättchen krystallisirenden Substanz geben. Die Analyse ergab im Mittel: 68.40% *C*; 11.60% *H* und 3.09% *N*, woraus man die Formel $C_{102}H_{206}N_4O_{19}$ ableiten kann.

C) Neurokeratin.

Nach AUG. EWALD und KÜHNE[1] enthalten Gehirn und markhaltige Nervenfasern (nicht aber die marklosen der Retina und des Olfactorius) eine hornähnliche Substanz in bedeutender Menge (15—20% des trocknen, mit Alkohol und Aether erschöpften Hirnpulvers), welche sie Neurokeratin nennen und auf folgende Weise darstellen. Von Häuten möglichst befreites Hirn wird zerkleinert und völlig mit Alkohol und Aether erschöpft, dann mit Wasser ausgekocht, mit Pepsin verdaut, der Rückstand ausgewaschen, erst mit salicylsaurer, dann mit alkalischer Trypsinlösung verdaut, ausgewaschen, mit kalter, dann mit heisser Sodalösung, endlich mit 0.5% Natronlauge erschöpft; hierauf mit Essigsäure vom Alkali befreit und nochmals mit Alkohol und Aether ausgezogen. Das so erhaltene Neurokeratin ist ein leicht gelbliches, sehr hartes Pulver, unlöslich in kalter Schwefelsäure und Kalilauge; es giebt mit verdünnter Schwefelsäure gekocht viel mehr Tyrosin und weniger Leucin als Eiweissstoffe. Beim Erhitzen riecht es nach verbranntem Horn und hinterlässt 1.6% Asche; es enthält 2.93 % *S*. —

1 EWALD u. KÜHNE, Verhandl. d. naturh. med. Ver. zu Heidelberg. 1. Heft. S. 5; Maly's Jahresber. 1877. S. 302.

Quantitative Analysen der Gehirn- und Nervenmasse liegen in bedeutender Anzahl vor, allein die älteren unter ihnen haben so gut wie keinen Werth, und auch die neueren können nur mit Vorbehalt angenommen werden. Einerseits besitzen, was früher übersehen worden, die verschiedenen Hirntheile nicht die gleiche Zusammensetzung, und andererseits sind noch keine Methoden zur Trennung und Bestimmung der einzelnen organischen Bestandtheile der Hirn- und Nervenmasse bekannt. Daher verdienen nur Bauschanalysen des gesammten Gehirns (nur getrennt in graue und weisse Substanz) Vertrauen, und die Bezeichnungen Lecithin, Cholesterin, Cerebrin bedeuten nur „Lecithin aus der Menge des in Aether und Alkohol gelösten Phosphors berechnet", „Cholesterin der nach Abzug des Lecithins bleibende Rest von Aetherextract", und „Cerebrin die aus heissem Alkohol auskrystallisirenden, in der Kälte darin unlöslichen Substanzen" — also immer Gemenge. Eine ausführliche Zusammenstellung der Ergebnisse älterer Analysen findet sich in SCHLOSSBERGER, Allgemeine und vergleichende Thierchemie. I. 2. Abth. S. 48 fg. Der Wassergehalt des menschlichen Gehirns wurde von WEISSBACH[1] zu 83.36—84.78 % in der grauen und 68.31—72.61 % in der weissen Substanz bei erwachsenen Männern, bei erwachsenen Weibern zu resp. 82.62—83.95 % und 68.29—72.20 % gefunden, und zwar mit dem Alter steigend. BERNHARDT[2] fand im menschlichen Cervicalmark im Mittel 73.05 % Wasser, im Lendenmark 76.04 %, in der Hirnrinde 85.86 %, in der weissen Substanz 70.08 %, in der Medulla oblongata 73.9 %, im Sympathicus 64.30 %. PETROWSKI[3] fand bei der Analyse der grauen und weissen Masse möglichst frischen Rinderhirns folgende Werthe:

Bestandtheile	graue Substanz %	weisse Substanz %
Wasser	81.60	68.35
Fester Rückstand	18.40; darin:	31.65; darin:
Albuminstoffe + Glutin	55.37	24.73
Lecithin	17.24	9.90
Cholesterin + Fette	18.68	51.91
Cerebrin	0.53	9.55
in wasserfreiem Aether unlösliche Substanz	6.71	3.34
Salze	1.45	0.57

1 WEISSBACH, HOPPE-SEYLER, Physiol. Chemie. S. 674.
2 BERNHARDT, Arch. f. pathol. Anat. LXIV. S. 297; Maly's Jahresber. 1875. S. 204.
3 PETROWSKI, Arch. f. d. ges. Physiologie. VII. S. 367.

Die unmittelbar aus Hirnmasse dargestellte Asche reagirt stark sauer, weil der grösste Theil des Phosphors vom Lecithin als Phosphorsäure mit darin enthalten ist; Geoghegan[1] entfernte deshalb dieses zuerst aus der Gehirnsubstanz (vom Menschen) und äscherte dann ein (s. die Details im Original). Die Asche des Wasser- und mit Aether vom Lecithin befreiten Alkoholextractes reagirte nun alkalisch und enthielt Carbonate. Er fand in 100 g frischen Gehirns (Anal. I.):

SO_4K_2	0.411
KCl	2.524
K_2HPO_4	0.266
$Ca_3P_2O_8$	0.013
$MgHPO_4$	0.084
Na_2HPO_4	1.752
Na_2CO_3	1.148
zuviel CO_3	0.082
FeP_2O_8	0.010
	6.290

FÜNFTES CAPITEL.

Gerüstsubstanzen.

Unter der Bezeichnung Gerüstsubstanzen pflegt man eine Anzahl verschiedener Gewebe zusammenzustellen, die dem Anscheine nach, ganz besonders in chemischer Hinsicht, sehr wenig mit einander zu thun haben. Der Hauptgrund für ihre Vereinigung ist denn auch ein physiologischer, insofern alle diese Gewebe im Thierreich dieselbe Bestimmung erfüllen, nämlich die festen Theile des Körpers zu bilden, oder doch, nach dem Austritt aus dem Körper, ein festes Gewebe zu liefern, welches dem Thiere zum Schutz gegen die Aussenwelt oder zum Anheften an feste Gegenstände dient (Seide, Byssus). Alle Substanzen dieser Kategorie sind deshalb von grosser Unlöslichkeit, besonders in Wasser und den verdünnten Salzlösungen des Organismus; manche von ihnen widerstehen auch concentrirter Kalilauge und den natürlichen Verdauungssäften. Ihre chemische Constitution ist im Ganzen noch wenig erforscht, doch lassen sich nach

1 Geoghegan, Ztschr. f. physiol. Chemie. I. S. 330.

den Spaltungsproducten, welche sie mit verdünnten Säuren liefern, interessante Vergleiche anstellen.

In den Pflanzen hat man bisher nur stickstofffreie Gerüstsubstanzen aufgefunden, die Cellulose und ihre Verwandten; im Thierreich findet sich die Cellulose nur selten, doch soll von dieser, als der relativ einfachsten Substanz, hier ausgegangen werden. Je nach den Spaltungsproducten lassen sich folgende Gruppen aufstellen:

I. Gruppe: Stickstofffreie Kohlehydrate, welche bei der Spaltung Zucker geben:
Tunicin oder thierische Cellulose.

II. Gruppe: Stickstoffhaltige Derivate der Kohlehydrate, welche bei der Spaltung reducirende Substanzen (Zucker, Glykosamin), aber keine Amidosäuren geben:
Chitin, Hyalin (?), Onuphin.

III. Gruppe: Stoffe, welche bei der Spaltung keine reducirenden Substanzen, aber Amidosäuren aus den Reihen der Ameisensäure und der Malonsäure geben:
Glutin (Chondrin), Spongin, Conchiolin.

IV. Gruppe: Stoffe, welche bei der Spaltung keine reducirenden Substanzen, aber ausser den Amidofettsäuren auch noch Tyrosin liefern:
Keratin, Elastin (?), Fibroïn, Sericin, Byssus (?).

Wie man sieht, unterscheiden sich die beiden ersten Gruppen durch ihre Spaltungsproducte scharf von den beiden letzten, so dass man versucht sein könnte, jede chemische Beziehung zwischen ihnen zu leugnen. Es ist indessen mehr als blos wahrscheinlich, dass man beim genaueren Studium der Gewebe niederer Thiere, namentlich der Mollusken u. s. w. noch Stoffe finden wird, welche bei der Spaltung sowohl reducirende Substanzen als auch Amidosäuren liefern; diese würden alsdann zwischen der zweiten und dritten Gruppe als Bindeglied einzuschalten sein. Lägen nicht Angaben vor, nach welchen das Chondrin ein Gemenge von Glutin und Mucin sein soll, so würde dieses ein Repräsentent der gesuchten Gruppe sein, und bezüglich des Mucins selbst gilt das Nämliche; vielleicht gehört aber das Hyalin hierher.

Bei einem Vergleiche der Spaltungsproducte (incl. der nicht erwähnten, wie Ammoniak, Schwefelwasserstoff) der einzelnen Gruppen ergiebt sich, dass die Complicirtheit der Zusammensetzung bis zur vierten Gruppe steigt, und zwar bis zu demselben Grade, den wir bei den Eiweisskörpern finden; von besonderem Interesse erscheint

daher die Thatsache, dass die Glieder der beiden ersten Gruppen bisher ausschliesslich bei niederen Thieren aufgefunden worden sind, und dass Glutin, Keratin und Elastin hauptsächlich bei höheren Thieren, besonders den Vertebraten, vorkommen. Die Glieder der beiden letzten Gruppen stehen den Eiweisskörpern sehr nahe; vielleicht haben sie eine ganz ähnliche Constitution wie diese und würden sich nur dadurch von ihnen unterscheiden, dass in der dritten Gruppe das Tyrosin fehlt und in der vierten theils Schwefel in grösserer Menge (Keratin) als in den Eiweisskörpern enthalten ist oder fehlt (Elastin, Fibroïn, Sericin), theils Amidosäuren vorhanden sind, welche im Eiweiss fehlen (Elastin, Fibroïn, Sericin). Ueberhaupt ist zu beachten, dass der Schwefel im Eiweiss und im Keratin in zwei verschiedenen Verbindungsformen enthalten ist: ein Theil spaltet sich beim Kochen mit Alkalien als Schwefelmetall ab und wird dabei ohne Zweifel durch Sauerstoff ersetzt, und ein anderer Theil bleibt unter diesen Umständen im Molekül unangetastet, ist also wahrscheinlich schon mit Sauerstoff verbunden als Thionyl $(SO)^{II}$ oder Sulfuryl $(SO_2)^{II}$ vorhanden.

1. Gruppe: Stickstofffreie Kohlehydrate, welche bei der Spaltung Zucker geben.

Tunicin, thierische Cellulose.

Im Mantel der Tunicaten wurde zuerst von C. SCHMIDT[1] das Vorkommen von Cellulose nachgewiesen, welche von BERTHELOT[2] später als Tunicin von der Pflanzencellulose unterschieden wurde. Nach SCHÄFER[3] kocht man zur Darstellung derselben Tunicatenmäntel mit Wasser einige Tage lang im PAPIN'schen Topf, hierauf längere Zeit mit verdünnter Salzsäure, dann mit conc. Kalilauge und laugt sie schliesslich mit kochendem Wasser völlig aus.

Die thierische Cellulose, Tunicin, bildet eine durchscheinende weisse, in dünnen Schichten selbst durchsichtige, farblose, papierähnliche Masse von der Form der Tunicatenmäntel. Sie hat dieselbe Zusammensetzung wie die Pflanzencellulose (C: 44.09 %, H: 6.32 %, SCHÄFER), demnach die Formel: $(C_6H_{10}O_5)x$. In ihrem Verhalten stimmt sie nach SCHÄFER ganz mit Pflanzencellulose überein; sie löst sich wie diese in Kupferoxydammoniak und wird durch

---

1 C. SCHMIDT, Zur vergl. Physiologie d. Wirbellosen. S. 62; s. a. SCHLOSSBERGER, Allgem. u. vergleich. Thierchemie. S. 251.
2 BERTHELOT, Ann. d. chim. et phys. (3) LVI. p. 149.
3 SCHÄFER, Ann. d. Chemie u. Pharm. CLX. S. 312.

Säuren wieder flockig amorph gefällt (welches Verhalten FRANCHIMONT[1] zur Reinigung benutzt), färbt sich mit Jod und conc. Schwefelsäure blau; wird durch conc. Salpetersäure in einen Salpetersäureäther verwandelt, der in Aetheralkohol klar löslich ist, beim Verdunsten der Lösung eine collodionähnliche Haut giebt und beim Erhitzen verpufft; mit verdünnter Schwefelsäure gekocht giebt sie Zucker. Letzterer ist krystallisirbar, rechtsdrehend, und höchstwahrscheinlich mit Dextrose identisch (FRANCHIMONT). Nach BERTHELOT soll die thierische Cellulose gegen Säuren widerstandsfähiger sein, wie vegetabilische, auch in der Kälte nicht wie letztere durch Fluorborgas verkohlt werden; doch können diese Unterschiede in einer grösseren Dichte der Thiercellulose begründet sein. Ueber ihre Bildung im Organismus der Tunicaten ist noch nichts bekannt.

2. Gruppe: Stickstoffhaltige Derivate der Kohlehydrate, welche bei der Spaltung reducirende Substanzen (Zucker, Glykosamin), aber keine Amidosäuren geben.

A) Chitin.

Das Chitin findet sich bei den niederen Thieren sehr verbreitet; die Panzer, überhaupt die festen Theile der Insecten, Crustaceen, bestehen hauptsächlich daraus (ODIER[2]), es kommt aber auch noch bei anderen Ordnungen der Wirbellosen vor, z. B. in den Schalen von Lingula anatina Lam. (SCHMIEDEBERG[3]), vielleicht in Gemeinschaft mit albuminoïden Substanzen. Zur Darstellung benutzt man entweder Maikäfer oder Hummerpanzer, welche man nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Kalilauge, Alkohol und Aether auskocht; den so erhaltenen Rückstand kann man, um ihn völlig von Asche zu befreien, in kalter, völlig gesättigter Salzsäure auflösen und durch Wasserzusatz in Flocken ausfällen.

Das Chitin ist eine schneeweisse, amorphe Masse, welche in der Regel noch vollständig die Form des Körpertheils, aus dem sie dargestellt, besitzt und dabei mehr oder weniger durchscheinend ist. In Wasser, Alkohol, Aether, verdünnten Säuren und Alkalien ist es selbst beim Kochen unlöslich; in conc. Salzsäure und Schwefelsäure löst es sich in der Kälte zunächst unverändert und wird in dieser Lösung nur sehr langsam etwas zersetzt, schneller beim Erhitzen,

1 FRANCHIMONT, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XII. S. 1938.
2 ODIER, BERZELIUS, Jahresber. IV. S. 247; s. a. SCHLOSSBERGER, Versuch einer allgem. u. vergleich Thierchemie. S. 225.
3 SCHMIEDEBERG, Mitth. a. d. zool. Stat. zu Neapel. 1882. S. 392.

wobei ein Glykosaminsalz neben schwarzen schmierigen Massen, sowie Buttersäure und Essigsäure entstehen (LEDDERHOSE[1], SUNDWIK[2]). Beim Erhitzen verkohlt es in höherer Temperatur ohne zu schmelzen. Mit Kali geschmolzen liefert es Ammoniak, Essigsäure, Buttersäure und Oxalsäure. Mit Salpeterschwefelsäure giebt es einen in Wasser unlöslichen, explodirbaren Salpetersäureäther (SUNDWIK). Chitin wird weder durch Pepsin noch durch Trypsin verdaut.

Das erwähnte Spaltungsproduct des Chitins, das **Glykosamin**: $C_6H_{13}NO_5$, erhält man am besten auf die Weise, dass man Hummerpanzer mit verdünnter Salzsäure extrahirt, mit Wasser wäscht, und hierauf solange mit conc. Salzsäure erhitzt, bis sich an der Oberfläche der Flüssigkeit eine reichliche krystallinische Ausscheidung zeigt; dann lässt man möglichst rasch unter Umrühren erkalten, saugt die Krystalle ab, wäscht sie mit etwas Weingeist und reinigt sie durch Umkrystallisiren (LEDDERHOSE). Das so erhaltene salzsaure Glykosamin: $C_6H_{13}NO_5 \cdot HCl$ bildet ganz farblose, harte, hellglitzernde Krystalle, ist luftbeständig, zersetzt sich nicht bei 100°, löst sich in Wasser sehr leicht, in Alkohol sehr schwer, in Aether nicht; es schmeckt anfangs süss, dann bitter salzig. Es ist rechtsdrehend; die spec. Drehung ist unabhängig von der Temperatur, abhängig von der Concentration; $[\alpha]_D = + 69^0.54$ für eine 10—16.5 proc. Lösung. Mit Alkalien gekocht wird aller Stickstoff als Ammoniak ausgetrieben; auch bildet sich Milchsäure und Brenzkatechin. Beim Kochen mit FEHLING'scher Lösung reducirt Glykosamin das Kupferoxyd in demselben Verhältnisse wie Glykose; es ist nicht direct gährungsfähig. Mit Platinchlorid verbindet sich das salzsaure Glykosamin nicht. Aus dem krystallisirbaren schwefelsauren Salz kann das Glykosamin durch Baryt in Freiheit gesetzt werden; es krystallisirt in Körnchen und Nadeln, ist in Wasser leicht, in Alkohol schwer löslich, reagirt neutral. Versetzt man salzsaures Glykosamin mit salpetrigsauren Salzen, so entweicht Stickstoff, und es entsteht ein Körper $C_6H_{12}O_6$ nach der Gleichung:



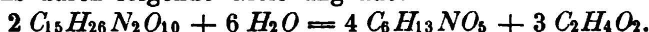
$$C_6H_{11}O_5 \cdot NH_2 \cdot HCl + KONO = C_6H_{11}O_5 \cdot OH + N_2 + H_2O.$$

Derselbe reducirt zwar ebenfalls FEHLING'sche Lösung, ist aber doch nicht mit Glykose identisch, da er nicht gährungsfähig ist.

Die Zusammensetzung und Constitution des Chitins ist noch nicht mit Sicherheit festgestellt. LEDDERHOSE berechnete aus seinen Ana-

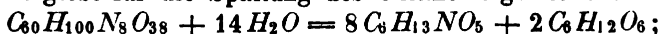
1 LEDDERHOSE, Ztschr. f. physiol. Chemie. II. S. 213, IV. S. 139.
2 SUNDWIK, Ebenda. V. S. 384.

lysen die Formel $C_{15}H_{26}N_2O_{10}$, und drückte die Entstehung des Glykosamins durch folgende Gleichung aus:



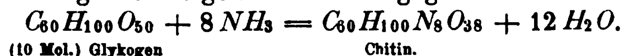
$$2\,C_{15}H_{26}N_2O_{10} + 6\,H_2O = 4\,C_6H_{13}NO_5 + 3\,C_2H_4O_2.$$

Er betrachtete also die Essigsäure als gleichzeitig mit dem Glykosamin und direct aus dem Chitin entstanden. SUNDWIK hat dagegen neuerdings eine andere Ansicht ausgesprochen, dass nämlich die bei der erwähnten Spaltung stets beobachteten humusartigen Substanzen, Buttersäure und Essigsäure, nicht primär, sondern secundär aus neben dem Glykosamin gebildeter Glykose entstehen; er giebt dem Chitin die allgemeine Formel: $C_{60}H_{100}N_8O_{38} + nH_2O$, in welcher der Werth von n zwischen 1 und 4 schwanken kann. Eine Stütze für diese Ansicht findet er in dem Umstande, dass die verschiedenen Chitinanalysen zwar nicht untereinander, aber stets mit der Zusammensetzung eines der nach dieser Formel möglichen Hydrate übereinstimmen. LEDDERHOSE z. B. fand bei seinen Analysen eine Gruppe von Präparaten, welche 45.04—45.10% C enthielten, und eine andere mit 45.82—46.18% C, aber keine mit dazwischen liegenden Werthen. SUNDWIK giebt für die Spaltung des Chitins folgende Gleichung:



$$C_{60}H_{100}N_8O_{38} + 14\,H_2O = 8\,C_6H_{13}NO_5 + 2\,C_6H_{12}O_6;$$

nach seinen Beobachtungen scheinen auch noch dextrinartige Zwischenproducte aufzutreten. Hiernach würde sich also das Chitin als ein Amidoderivat der Glykose bez. des Glykogens betrachten lassen, dessen Bildung nach folgender Gleichung geschehen könnte:



$$\underset{\text{(10 Mol.) Glykogen}}{C_{60}H_{100}O_{50}} + 8\,NH_3 = \underset{\text{Chitin.}}{C_{60}H_{100}N_8O_{38}} + 12\,H_2O.$$

Ueber die Bildung des Chitins im Organismus ist noch nichts bekannt.

B) Hyalin.

Beim Behandeln der Hüllen der Echinococcussäcke mit Wasser, Alkohol und Aether bleibt nach LÜCKE[1] eine eigenthümliche, chitinähnliche Substanz zurück, welche, nach Abzug von 15.8% Asche, bei der Analyse folgende Werthe gab: junge Blasen: 44.07% C; 6.71% H; 4.48% N; ältere Blasen: 45.34% C; 6.54% H; 5.16% N. Diese Substanz, das Hyalin, liefert beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure eine FEHLING'sche Lösung reducirende Flüssigkeit; mit Wasser auf 150° erhitzt, löst sie sich auf, und die Lösung giebt mit Alkohol, Bleiessig, salpetersaurem Quecksilberoxyd, nicht aber mit Gerbsäure, Sublimat, Blutlaugensalz Niederschläge.

---

1 LÜCKE, Arch. f. pathol. Anat. XIX. S. 230. — HENLE u. MEISSNER, Jahresber. 1860. S. 319.

C) Onuphin.

Die Wohnröhren eines Ringelwurms, Onuphis tubicola MÜLLER, enthalten eine eigenthümliche Substanz, das **Onuphin**, welches nach SCHMIEDEBERG[1] auf folgende Weise dargestellt werden kann. Die lufttrocknen Röhren werden mit verdünnter Salzsäure ausgezogen und mit derselben Säure durch Decantiren ausgewaschen (in Wasser findet starke Quellung statt), der Rückstand mit verdünnter Kalilauge übergossen, wobei sich ein Theil leicht löst. Die filtrirte Lösung wird mit Salzsäure angesäuert (wobei kaum eine leichte Trübung entsteht) und mit 2—3 Vol. Alkohol gefällt; der völlig weisse flockige Niederschlag wird mit Alkohol ausgewaschen. So dargestellt (und über Schwefelsäure getrocknet) bildet das Onuphin eine weisse, an Thonerde erinnernde Masse, welche sich in Wasser leicht und völlig klar löst, aus der Lösung durch Alkohol aber erst nach Zusatz von etwas Salzsäure gefällt wird. Sie giebt keine Albuminoïdreactionen, ist stickstoffhaltig, löst sich in conc. Schwefelsäure und Salzsäure und reducirt nach stärkerem Kochen dieser vorher mit Wasser verdünnten Lösungen leicht alkalische Kupferlösung; blosses Kochen mit verdünnten Säuren liefert keine reducirende Flüssigkeit. Die Substanz enthält noch 10—15% Asche, welche fast nur aus saurem phosphorsaurem Kali besteht, sie ist demnach vermuthlich eine Verbindung von Onuphin mit diesem Salze. Die Lösung wird weder durch Gerbsäure noch durch Sublimat gefällt, wohl aber durch Salze der Erdalkalien und vieler schwerer Metalle, z. B. Eisenchlorid; die Niederschläge sind Verbindungen von Onuphin mit den betreffenden Phosphaten nach wechselnden Verhältnissen, und in Essigsäure, die Eisenverbindung auch in Salzsäure unlöslich. Die Analyse führt zu Formeln wie:
$(C_{24}H_{43}NO_{18})_2 + 3(Fe_2H_6P_4O_{16}) + 15H_2O$; $C_{24}H_{43}NO_{18} + 4\,CaHPO_4$ (bei 100° im Vacuum getrocknet).

Das freie Onuphin hat demnach die Formel $C_{24}H_{43}NO_{18}$; es ist ein Derivat der Kohlehydrate. Werden die mit Salzsäure ausgezogenen Röhren mit Wasser auf 120—130° erhitzt, so entsteht ein stickstofffreier, dextrinähnlicher Körper, welcher erst nach dem Kochen mit verdünnten Säuren FEHLING'sche Lösung reducirt; durch Jod wird es nicht gebräunt. Ausserdem entsteht noch eine geringe Menge einer alkalische Kupferlösung reducirenden Substanz, sowie vermuthlich eine Amidosäure, welche entweder aus dem Onuphin oder aus

---

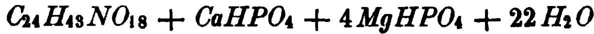
1 SCHMIEDEBERG, Mitth. a. d. zool. Stat. zu Neapel. 1882. Heft 3. S. 373.

einem in den Röhren enthaltenen Albuminoïd stammt. Auch bei der Zersetzung von Onuphin mit Schwefelsäure entsteht eine in Aether lösliche, anscheinend stickstofffreie Säure, neben anderen Producten. Vielleicht muss die Formel des Onuphins geschrieben werden:



$$C_6H_{12}(C_{18}H_{31}O_{15})NO_3.$$

Die ganzen Onuphisröhren scheinen hauptsächlich aus einer Verbindung von der Formel:



$$C_{24}H_{43}NO_{18} + CaHPO_4 + 4MgHPO_4 + 22H_2O$$

zu bestehen. Ausserdem enthalten sie in geringer Menge ein Albuminoïd, welches in verdünnter Kalilauge unlöslich ist (s. o.), und durch abwechselndes Ausziehen mit Salzsäure, verdünnter Kalilauge und Decantiren mit Wasser vom Onuphin befreit werden kann. Es ist eine papier-maché-artige Masse, giebt die Biuret-, Xanthoproteïn- und MILLON'sche Reaction, schwärzt sich beim Kochen mit alkalischer Bleilösung, giebt aber unter keinen Umständen eine Kupferoxyd reducirende Flüssigkeit. Durch Pepsin in salzsaurer Lösung wird es nicht verdaut. Eine Analyse ergab: 45.35% C und 6.60% H (bei 100° im Vacuum getrocknet).

3. Gruppe: Stoffe, welche bei der Spaltung keine reducirenden Substanzen, aber Amidosäuren aus den Reihen der Ameisensäure und der Malonsäure geben.

A) Collagen und Glutin (Leim).

Collagen, leimgebendes Gewebe, ist im Thierreich ausserordentlich verbreitet. Es bildet den wesentlichen Bestandtheil der Bindegewebsfibrillen der Wirbelthiere, und geniesst darum im Körper derselben eine grosse Verbreitung; auch aus dem Fleische von Octopus und Sepiola konnte HOPPE-SEYLER[1] Leim gewinnen, nicht aber von Maikäfern, Weinbergschnecken, Anodonta und Unio, und ebensowenig aus Amphioxus lanceolatus (KRUKENBERG gibt dagegen an, aus Amphioxus Leim erhalten zu haben[2]). Man kann Collagen ziemlich rein erhalten durch Extraction von Knochen mit verdünnter Salzsäure, wobei es als durchscheinende weiche Masse von der Form des Knochens zurückbleibt (Osseïn); aus Sehnen durch Extraction derselben mit Kochsalzlösung und darauf folgende Verdauung durch Trypsin in alkalischer Lösung, wobei sich die elastischen Fasern u. s. w. lösen und die Bindegewebsfibrillen rein zurückbleiben (EWALD

1 HOPPE-SEYLER, Med.-chem. Unters. S. 586; s. a. Physiol. Chemie. S. 97.
2 KRUKENBERG, Vergleichend physiol. Studien. V. Abth. S. 32.

und KÜHNE[1]). Leimgebendes Gewebe ist in Wasser unlöslich, ebenso in Salzlösungen; in verdünnten Säuren quillt es und ist in diesem Zustande sowohl für Pepsin, als auch für alkalische Trypsinlösung verdaulich. Durch anhaltendes Kochen mit Wasser, schneller bei 120—130° und bei Gegenwart einer kleinen Menge Säure löst sich das leimgebende Gewebe zu einer Lösung von Leim (Glutin) auf; Collagen verschiedenen Ursprungs zeigt hierbei Verschiedenheiten bezüglich der Schnelligkeit der Auflösung, theils wohl in Folge fremder Beimengungen (Osseïn), theils wegen verschiedener physikalischer Beschaffenheit. Die so erhaltenen Leimlösungen erstarren beim ruhigen Erkalten vollständig zu einer je nach der Concentration mehr oder weniger steifen Gallerte; werden sie aber während des Erkaltens fortwährend geschüttelt, so erstarren sie nicht, weil der Leim sich alsdann in kleinen kugeligen Massen abscheidet. Besonders rein erhält man den Leim aus sorgfältig gereinigtem Osseïn oder aus Hausenblase.

Der reine Leim ist farblos, in dünnen Schichten durchsichtig; in kaltem Wasser ist er ganz unlöslich, quillt aber darin stark, und löst sich beim Erhitzen leicht auf; die Lösung ist stark linksdrehend. In Alkohol, Aether, Fetten oder flüchtigen Oelen ist er unlöslich; aus der wässrigen Lösung wird er durch Alkohol gefällt. In verdünnten Säuren, auch Essigsäure, ist der Leim leicht löslich, wird auch aus essigsaurer Lösung nicht durch Blutlaugensalz gefällt; Alaun, Bleizucker, Eisensalze fällen eine Leimlösung nicht, wohl aber Sublimat, Metaphosphorsäure und Gerbsäure. Durch Kochen mit MILLON'schem Reagens wird er nicht gefärbt (Unterschied von Eiweiss und eigentlichen Albuminoïden). Beim Erhitzen schmilzt der Leim und giebt Veranlassung zur Entstehung einer grossen Anzahl verschiedener Verbindungen: Wasser, Ammoniak, Methylamin, Butylamin, Kohlensäure, Cyanammonium; ferner besonders Pyrrhol (C_4H_5N) und Derivate desselben: Homopyrrhol (C_5H_7N), Dimethylpyrrhol (C_6H_9N), Pyrocoll ($C_{10}H_6N_2O_2$); ausserdem noch kleine Mengen flüssiger Kohlenwasserstoffe, Spuren von Phenol und anderen, nicht näher untersuchten Producten, vielleicht Chinolin, aber sicher nicht von Pyridinbasen (WEIDEL und CIAMICIAN[2]). Bei längerem Kochen mit verdünnten Säuren wird der Leim zersetzt unter Bildung von Glycocoll und Leucin, Tyrosin entsteht dabei nicht; GAETHGENS[3] fand

1 EWALD u. KÜHNE, Verhandl. d. naturh. med. Ver. zu Heidelberg. 1877. 1. Heft. S. 5; Maly's Jahresber. 1877. S. 281.
2 WEIDEL u. CIAMICIAN, Monatsh. f. Chemie. I. S. 279.
3 GAETHGENS, Ztschr. f. physiol. Chemie. I. S. 299.

ausserdem Asparaginsäure, Glutaminsäure (?) und andere Amidosäuren, deren Natur noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden konnte; durch Kochen von Leim mit Zinn und Salzsäure konnte dagegen TATARINOW[1] nur Leucin und Glycocoll, keine Asparagin- oder Glutaminsäure erhalten; HORBACZEWSKI[2] fand jedoch ansehnliche Mengen Glutaminsäure (ca. 15 — 18 % salzs. Gl.). Beim Erhitzen von Leim mit Kalilauge wird auch Leucin und Glycocoll gebildet (MULDER); gegen Barythydrat verhält er sich bei 150—200° im Allgemeinen wie die Eiweissstoffe, d. h. er zerfällt in Kohlensäure, Ammoniak, Oxalsäure, Glycocoll, Alanin ($C_3H_7NO_2$), Amidobuttersäure ($C_4H_9NO_2$), Spuren von Glutaminsäure und Säuren der Reihe $C_nH_{2n-1}NO_2$ (SCHÜTZENBERGER und BOURGOIN[3]). A. BLEUNARD[4] erhielt auf gleiche Weise aus möglichst gereinigtem Hirschhorn ebenfalls Ammoniak, Kohlensäure, Oxalsäure, Essigsäure und Amidosäuren, worunter ein Glukoproteïn $C_8H_{12}N_2O_4$ (= Glycocoll + $C_4H_7NO_2$), aber kein Tyrosin. Reiner, aschefreier Leim fault selbstverständlich nicht; gewöhnlicher, bez. mit Pankreas versetzter dagegen sehr leicht, wobei zunächst Leimpeptone, Leucin und Glycocoll, dann auch Valeriansäure, Ammoniak, eine Base $C_8H_{11}N$ und andere, noch unbestimmte Producte, aber kein Indol auftreten (NENCKI[5]). Mit Kupfervitriol und Natronlauge giebt Leim eine violette Lösung, die beim Kochen heller roth wird. Mit chromsaurem Kali und Schwefelsäure oxydirt giebt Leim dieselben Producte wie die Eiweisskörper (Blausäure, Ameisensäure, Essigsäure, Valeriansäure, Benzoësäure, Valeronitril, Bittermandelöl u. s. w.; s. GMELIN, Handb. 4. Aufl. VII. S. 2297).

Wird Leim längere Zeit mit Wasser gekocht, so büsst die Lösung die Fähigkeit beim Erkalten zu gelatiniren ein, indem sich der Leim in sog. Leimpepton verwandelt; dieselbe Veränderung erleidet er anscheinend unter der Einwirkung verdünnter Säuren, des Pepsins in salzsaurer, und — falls er vorher durch Säuren gequellt — durch Trypsin in alkalischer Lösung. Zur Darstellung dieser Leimpeptone kocht man am besten eine 1 proc. Leimlösung 30 Stunden lang im bedeckten Gefäss, enteiweisst die Lösung mit Bleioxydhydrat, fällt das gelöste Blei mit Schwefelwasserstoff, dampft ein und fällt mit Platinchlorid. Der anfangs ölige Niederschlag wird beim öfteren

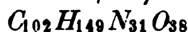
---

1 TATARINOW, BEILSTEIN, Handb. d. org. Chemie. S. 2093.
2 HORBACZEWSKI, Sitzungsber. d. Wiener Acad. LXXX. 2. Abth. S. 101; Hofmann-Schwalbe's Jahresber. 1879. II. S. 336.
3 SCHÜTZENBERGER u. BOURGOIN, Compt. rendus. LXXXII. p. 262.
4 A. BLEUNARD, Compt. rendus. LXXXIX. p. 953, XC. p. 612.
5 NENCKI, Ueber d. Zersetzung d. Gelatine u. d. Eiweisses b. d. Fäulniss mit Pankreas. Bern 1876.

Durchrühren mit destillirtem Wasser allmählich fest und leicht zerreiblich; er wird mit Wasser fein zerrieben und auf dem Filter mit kochendem Wasser völlig ausgewaschen; aus der Mutterlauge fällt man durch 90 % Alkohol den Rest der Verbindung aus. Wird die alkoholhaltige Mutterlauge mit Phosphorwolframsäure versetzt, so entsteht ein flockiger Niederschlag, der mit 5—9 % Schwefelsäure völlig ausgewaschen, und dann mit kohlensaurem Bleioxyd gekocht wird; aus der Lösung wird etwas Blei mit Schwefelwasserstoff entfernt (Hofmeister[1]). Der Platinniederschlag ist ein chlorfreies Platinsalz des Semiglutins, welches daraus durch Schwefelwasserstoff abgeschieden werden kann; es ist in Wasser, nicht in Alkohol (nur bei Gegenwart von Salzsäure oder Ammoniak) löslich, reagirt sauer. Seine Lösung wird durch Bleizucker, Bleiessig, Zinnchlorür, salpetersaures Silberoxyd nicht gefällt, wohl aber durch Platinchlorid, Goldchlorid, Sublimat, salpetersaures Quecksilberoxyd, Brom, Jod, Tannin, Phosphorwolframsäure; die Niederschläge lösen sich meist beim Erwärmen auf. Das neutrale Platinsalz hat die Formel: $C_{55}H_{81}N_{17}O_{22}Pt$; ein saures: $(C_{55}H_{81}N_{17}O_{22})_5H_4Pt_4$; das mit grüner Farbe lösliche Kupfersalz: $C_{55}H_{83}N_{17}O_{22}Cu$; Semiglutin ist demnach eine zweibasische Säure.

Die durch Phosphorwolframsäure gefällte Substanz, das Hemicollin, ist in Wasser löslich, wird durch Alkohol nur sehr schwer gefällt; seine Lösung reagirt ebenfalls sauer, wird aber durch Platinchlorid nicht gefällt, während sie mit Bleiessig und salpetersaurem Silberoxyd Niederschläge giebt. Das mit blauer Farbe lösliche Kupfersalz besitzt die Formel: $C_{47}H_{68}N_{14}O_{19}Cu$. Beide, Semiglutin und Hemicollin, geben bei der weiteren Spaltung Glycocoll und Leucin.

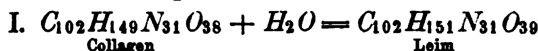
Hofmeister hat ferner gefunden, dass Leim beim Erhitzen auf 130° (100—120° genügen nicht) im Mittel 0.755 % (ber. 0.74 %, s. u. Gleichung I.) an Gewicht verliert und in eine Substanz übergeht, welche in Wasser ganz unlöslich ist und sich dem natürlichen Collagen ganz gleich verhält, namentlich beim Erhitzen mit Wasser auf 120° sich darin auflöst und eine beim Erkalten gelatinirende Lösung giebt, also in Leim zurückverwandelt wird. Bei der Spaltung in Hemicollin und Semiglutin nimmt Collagen 2.22 % Wasser auf. Die Analyse von aus gereinigtem Leim durch Erhitzen auf 130° dargestelltem Collagen ergab im Mittel für aschefreie Substanz: 50.75 % C; 6.47 % H; 17.86 % N und 24.92 % O, woraus die Formel



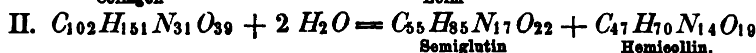
$$C_{102}H_{149}N_{31}O_{38}$$

1 Hofmeister, Ztschr. f. physiol. Chemie. II. S. 299.

abgeleitet werden kann. Die Umwandlung des Collagens in Leim, und dessen Spaltung in Semiglutin und Hemicollin würde nach folgenden Gleichungen stattfinden:



$$\text{I. } \underset{\text{Collagen}}{C_{102}H_{149}N_{31}O_{38}} + H_2O = \underset{\text{Leim}}{C_{102}H_{151}N_{31}O_{39}}$$



$$\text{II. } C_{102}H_{151}N_{31}O_{39} + 2\,H_2O = \underset{\text{Semiglutin}}{C_{55}H_{85}N_{17}O_{22}} + \underset{\text{Hemicollin.}}{C_{47}H_{70}N_{14}O_{19}}$$

Die ältere MULDER'sche Formel $C_{13}H_{20}N_4O_5$ für Leim verlangt fast ganz dieselbe procentische Zusammensetzung wie die obige



$$C_{102}H_{151}N_{31}O_{39}(\text{H}).$$

Ob die leimgebende Substanz niederer Wirbelthiere identisch mit derjenigen höherer ist, erscheint mindestens zweifelhaft; Hausenblase z. B. geht schon bei Blutwärme mit Wasser behandelt in gelatinirenden Leim über, und bei 130° verliert sie zwar ihre Löslichkeit in Wasser, doch kann aus dem erhaltenen Product keine gelatinirende Lösung wieder erhalten werden (HOFMEISTER).

B) Chondrigen und Chondrin.

Als Chondrigen pflegt man eine Substanz zu bezeichnen, welche in den permanenten Knorpeln, sowie in den Knochenknorpeln vor deren Verknöcherung, in pathologisch veränderten Knochen (Enchondromen), und auch bei Wirbellosen (bei Brachiopoden und Holothurien, HILGER[1]; bei Tunicaten, SCHÄFER[2]) vorkommen und sich beim Kochen derselben mit Wasser ebenso als Chondrin auflösen soll, wie das Collagen als Glutin bei ähnlicher Behandlung. Zur Darstellung benutzt man am besten Rippenknorpel, welche man mechanisch möglichst von anhängenden Geweben reinigt, und sodann 12—24 Stunden lang mit Wasser kocht; aus der Lösung wird das Chondrin durch Alkohol gefällt.

Das Chondrin ist dem Glutin in den meisten Beziehungen äusserst ähnlich; wie dieses ist es in kaltem Wasser unlöslich, quillt nur darin auf, löst sich aber in kochendem Wasser zu einer bei genügender Concentration beim Erkalten gelatinirenden Lösung; es ist linksdrehend. Vom Glutin unterscheidet es sich hauptsächlich dadurch, dass es durch Essigsäure, Alaunlösung und manche Metallsalze gefällt wird, welche Leimlösung unverändert lassen, sowie dass es durch Sublimat nur getrübt wird, während Leimlösungen damit eine starke Fällung geben. Auch durch verdünnte Mineralsäuren entstehen in Chondrinlösungen Niederschläge, welche sich im ge-

1 HILGER, Journ. f. pract. Chemie. CII. S. 418; Arch. f. d. ges. Physiologie. III. S. 166.
2 SCHÄFER, Ann. d. Chemie u. Pharm. CLX. S. 330.

ringsten Ueberschusse des Fällungsmittels wieder auflösen. Beim Kochen mit verdünnten Säuren wird das Chondrin unter Bildung von Syntonin (v. MERING) und eines linksdrehenden, sehr schwer krystallisirenden Zuckers, der sog. Chondroglukose gespalten (BOEDECKER[1], BOEDECKER u. FISCHER[2], DE BARY[3]). Die Zusammensetzung des Chondrins fand v. MERING[4]: 47.74 % C; 6.76 % H; 13.87 % N; 0.6 % S; 31.03 % O.

Nach Versuchen von MOROCHOWETZ[5] ist jedoch das chondrigene Gewebe nicht als ein besonderes, sondern als ein Gemenge von collagenem und mucingebendem zu betrachten, und demgemäss auch das Chondrin als ein Gemenge von Leim und Mucin. Die Fällbarkeit des Chondrins durch Säuren würde dann auf der Anwesenheit des Mucins beruhen, die Fähigkeit zu gelatiniren auf der des Leims; schwieriger zu erklären ist die Nichtfällbarkeit des Chondrins durch Tannin, doch wäre immerhin möglich, dass die Gegenwart des Mucins diese (und andere) Fällungen verhinderte, etwa in ähnlicher Weise wie die Weinsäure die Fällung vieler Metalloxyde durch Kali. Die Bildung des Zuckers durch Kochen mit Säuren würde eine Folge der Zersetzung des Mucins sein. Bemerkenswerth ist noch, dass es bis jetzt noch nicht gelungen ist, Tyrosin und Glycocoll aus Chondrin durch Kochen mit Säuren zu erhalten. Ist Chondrin wirklich Glutin + Mucin, so wird die Umwandlung des Knorpelgewebes in wirklichen Knochen leichter verständlich, da diese dann wesentlich nur in der Entfernung des mucingebenden Bestandtheils bestehen würde.

C) Spongin.

Werden fein zerschnittene und mechanisch gut gereinigte Badeschwämme mit Wasser, verdünnter Salzsäure, Alkohol und Aether ausgekocht, so hinterbleibt das sog. Spongin, welches noch ca. 3.6 % Asche enthält. POSSELT[6] fand bei den Analysen für aschefreie Substanz: 48.4% C, 16.2% N, 6.3% H; CROOCKEWITT[7] fand 46.5% C, 16.2% N, 6.3% H, 0.5% S, 1.9% P, und berechnet daraus die Formel $C_{39}H_{62}N_{12}O_{7}$. Durch Kochen mit Wasser oder verdünnten Säuren wird Spongin nicht verändert, bildet auch keinen Leim; mit Schwefelsäure (1 Vol + 4 Vol H_2O) gekocht löst es sich auf unter

1 BOEDECKER, Ztschr. f. rat. Med. (2) VI. S. 188, VIII. S. 144.
2 BOEDECKER u. FISCHER, Ebenda. (3) X. S. 153.
3 DE BARY, Physiol.-chem. Unters. u. Eiweissk. u. Leimstoffe. Diss. Tübingen 1864. — HOPPE-SEYLER, Med.-chem. Unters. S. 71.
4 v. MERING, Ein Beitrag z. Chemie d. Knorpels. Diss. Strassburg 1873.
5 MOROCHOWETZ, Verhandl. d. naturh.-med. Ver. zu Heidelberg. I. Heft 5.
6 POSSELT, Ann. d. Chemie u. Pharm. XLV. S. 192.
7 CROOCKEWITT, Ebenda. XLVIII. S. 43.

Bildung von Leucin und Glycocoll neben einer Spur Ammoniak, während Tyrosin nicht entsteht (STÄDELER[1]). In conc. Salzsäure löst sich Spongin ebenfalls langsam zu einer stets farblosen Flüssigkeit; ebenso in kochenden verdünnten Alkalien oder Barytwasser. Durch Behandlung mit einer ammoniakalischen Kupferlösung wird Spongin brüchig, schrumpft zusammen, löst sich aber nicht völlig auf.

D) Conchiolin.

Als Conchiolin wird die organische Substanz der Muschelschalen bezeichnet, welche bei Behandlung dieser mit verdünnter Salzsäure zurückbleibt (FRÉMY[2]). Werden Austerschalen mit verdünnter Salzsäure übergossen, so lösen sich ausser den Kalksalzen unter Entwicklung von Kohlensäure und einer Spur eines widerlich riechenden Gases (H_2S?) nicht ganz unbeträchtliche Mengen organischer Substanz; der Rückstand besteht aus wenigstens zweierlei Materien: braunen derben, etwas durchscheinenden Häuten, und weissen bis weissgrauen Flocken, welche theils aus der Perlmutterschicht, theils aus der kreidigen Zwischensubstanz stammen. Die braunen Häute sind in Wasser (auch bei Ueberhitzung) ganz unlöslich, desgleichen in Alkohol, Aether, kalter und kochender Essigsäure, verdünnten Mineralsäuren; in conc. Schwefelsäure und Salzsäure löslich; beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure entsteht nur Leucin, kein Glycocoll oder Tyrosin. In kochender Kalilauge lösen sich etwa 46% dieser Häute auf; der unlösliche Rest enthält 50.7% C, 16—16.7% N, färbt sich beim Schmelzen mit Kalihydrat vorübergehend rostroth; die in Kali lösliche Substanz wird durch Säuren nicht wieder gefällt. Die weissen Flocken färben sich beim Kochen mit starker Kalilauge gelb bis braun, und lösen sich fast völlig auf; Säuren bringen in dieser Lösung nur eine geringe Trübung hervor (SCHLOSSBERGER[3]).

4. Gruppe: Stoffe, welche bei der Spaltung keine reducirenden Substanzen, aber ausser den Amidofettsäuren auch noch Tyrosin liefern.

A) Keratin, Hornsubstanz.

Mit dem Namen Keratin bezeichnet man den Rückstand, welchen die sogenannten Horngebilde bei der Behandlung mit gewissen Lösungsmitteln hinterlassen. Alle Präparate dieser Art besitzen dem-

1 STÄDELER, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXI. S. 16.
2 FRÉMY, Ann. d. chim. et phys. (3) XLIII. p. 96.
3 SCHLOSSBERGER, Thierchemie. S. 243; Ann. d. Chemie u. Pharm. XCVIII. S. 99; s. a. KRUKENBERG, Vergleichend physiologische Studien. 5. Abth. S. 16.

nach gewisse gemeinschaftliche Eigenschaften, besonders die Unlöslichkeit in den bei ihrer Reinigung angewandten Reagentien, aber ihre Zusammensetzung ist eine in ziemlich weiten Grenzen schwankende, sodass sie nicht als untereinander völlig identisch, auch nicht als chemische Individuen angesehen werden können. Gleichwohl empfiehlt es sich, dieselben einstweilen noch unter der Bezeichnung „Keratin“ zusammenzufassen und gemeinschaftlich zu betrachten.

Zur Darstellung des Keratins verfährt man in der Regel in der Weise, dass man die möglichst zerkleinerten Horngebilde mit Wasser, Alkohol, Aether und verdünnten Säuren erschöpft; zweckmässig unterwirft man den so erhaltenen Rückstand noch der Pepsin- und Trypsinverdauung (s. Neurokeratin, S. 584). Ein besonders reines Präparat erhält man aus der Schalenhaut des Hühnereies, indem man dieselbe zunächst ein paar Tage mit 0.1% Natronlauge digerirt, mit Wasser auswäscht, mit verdünnter Essigsäure tagelang digerirt, dann mit verdünnter Salzsäure, mit kaltem und hierauf mit siedendem Wasser, und endlich mit Alkohol und Aether erschöpft (Lindwall[1]). Dieses Keratin bildet ein weisses, völlig aschefreies Pulver, dessen Zusammensetzung (Mittel aus drei gut untereinander stimmenden Analysen von 3 Präparaten verschiedener Darstellung) gefunden wurde: 49.78% C; 6.64% H; 16.43% N; 4.25% S; 22.90% O.

Folgende Tabelle enthält eine Zusammenstellung von Analysen verschiedener Horngebilde[2]:

	Epidermis d. menschlichen Fussohle (Scherer[3]) %	Menschliche Haare (v. Laer[4]) %	Wolle (Scherer) %	Kuhhaare, weisse (Mulder) %	Menschliche Nägel (Scherer) %	Pferdehuf (Mulder[5]) %	Büffelhorn (Scherer) %	Federspule (Scherer) %	Fischbein (van Kerkhoff[6]) %	Schildpatt (Mulder[7]) %
C	51.04	50.65	50.65	50.5	51.09	51.10	51.9	52.4	51 86	54.89
H	6.80	6.36	7.03	6.9	6.82	6.77	6.7	7.2	6.87	6.56
N	17.23	17.14	17.71	16.8	16.90	17.28	17.3	17.9	15.71	16.77
S	—	5.00	—	5.4	—	4.60	—	—	3.60	2.22

Alle Keratinsubstanzen sind verhältnissmässig reich an Schwefel, von dem ein Theil schon beim Kochen mit Wasser als Schwefel-

1 Lindwall, Nagrå bidras till kennedomen om keratinet; Upsala läkarefs. förh. 16; Maly's Jahresber. 1881. S. 38.
2 s. Schlossberger, Thierchemie. S. 276.
3 Scherer, Ann. d. Chemie u. Pharm. XL. S. 54.
4 v. Laer, Scheik. Onderz. I. p. 177.
5 Mulder, Physiol. Chemie. S. 556.
6 van Kerkhoff, Scheik. Onderz. II. p. 347.
7 Mulder, Physiol. Chemie. S. 580.

wasserstoff entweicht; werden sie mit verdünnten Alkalien gekocht, so lösen sie sich unter Bildung von Schwefelalkalimetall auf, und in der Lösung findet sich Alkalialbuminat, Hemialbumose und dialysirbares Pepton (MOROCHOWETZ[1], LINDWALL). Essigsäure fällt aus dieser Lösung Albuminat, welches durch Pepsin leicht verdaut wird (MOROCHOWETZ). Mit Barythydrat auf 150—200° erhitzt giebt gut gereinigte Merinowolle: Ammoniak (5.3% N), Kohlensäure (4.3%), Oxalsäure (5.7%), Essigsäure (3.2%), Pyrrhol (1%), Capronsäureleucin und -leuceïn ($C_6H_{13}NO_2$ und $C_6H_{11}NO_2$, 12—15%), Amidobuttersäure ($C_4H_9NO_2$), Amidovaleriansäure ($C_5H_{11}NO_2$), Amidopropionsäure, Tyrosin (3.2%), Buttersäureleuceïn, Valeriansäureleuceïn, Glucoproteïn ($C_8H_{16}N_2O_4$), und kleine Mengen anderer Producte; im Ganzen also dieselben Substanzen, welche die Eiweisskörper unter den nämlichen Bedingungen liefern, nur mehr Ammoniak, Kohlensäure und Oxalsäure. Menschliche Haare geben dieselben Resultate, nur mehr Ammoniak, Kohlensäure, Essigsäure und Oxalsäure (SCHÜTZENBERGER[2]). Beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure liefern alle Keratinsubstanzen Leucin und erhebliche Mengen, bis 5% Tyrosin; beim Kochen mit conc. Salzsäure und Zinnchlorür Glutaminsäure, Asparaginsäure, Leucin, Tyrosin, Ammoniak und Schwefelwasserstoff (HORBACZEWSKI[3]). Im Hinblick auf das geschilderte Verhalten hat man die Ansicht ausgesprochen, dass die Keratine nicht eine besondere Gruppe von Verbindungen bilden, sondern zu den Eiweisskörpern gehören und aus den eigentlichen Eiweissarten durch Wasserverlust hervorgehen (MOROCHOWETZ). Diese Annahme erklärt indessen nicht den hohen Schwefelgehalt des Keratins und ebensowenig giebt sie einen Grund dafür an, dass dieselben bedeutend mehr Tyrosin liefern als die Eiweisskörper. Der Verhornungsprocess, oder genauer die Entstehung der Keratine aus Eiweiss scheint vielmehr darauf zu beruhen, dass einerseits ein Theil des Sauerstoffs im Eiweiss durch Schwefel ersetzt wird, sodass sich das Keratin zum Eiweiss ähnlich verhält, wie Thiacetsäure ($C_2H_3O \cdot SH$) zu Essigsäure ($C_2H_3O \cdot OH$), und andrerseits ein Theil des Leucins (oder einer anderen Amidosäure) im Eiweiss durch Tyrosin substituirt wird, ohne dass im Uebrigen die Constitution des Eiweisses dadurch geändert würde.

Beim Kochen mit Salzsäure und Zinnchlorür liefert Horn Glutaminsäure, Tyrosin, Leucin, Asparaginsäure, Ammoniak und Schwe-

---

1 MOROCHOWETZ, Petersb. med. Wochenschr. 1878. S. 3.
2 SCHÜTZENBERGER, Compt. rendus. LXXXVI. p. 767.
3 HORBACZEWSKI, Sitzungsber. d. Wiener Acad. LXXX. 2. Abth. Juniheft.

felwasserstoff; Haare verhalten sich ebenso, geben aber im feuchten Zustande keinen Schwefelwasserstoff ab, wie Horn (HORBACZEWSKI[1]).

Alle Horngebilde enthalten Asche, deren Menge aber selbst für dasselbe Gebilde innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwanken kann. Haare liefern 0.3—2.0 % Asche, Horn ca. 0.7 %, Nägel ca. 1.0 %, Federspulen ca. 0.7 %, Federfahnen ca. 1.8 %, Wolle ca. 2.0 %[2]; in derselben finden sich neben den gewöhnlichen Salzen häufig grössere Mengen von Eisen und Kieselsäure. Der Gehalt der Asche an Eisen steht indessen in keiner erkennbaren Beziehung zu der Färbung der Horngebilde, wie sich deutlich aus folgenden Zahlen ergiebt (VAN LAER[3]):

	% Asche	lösl. Salze	Fe_2O_3	unlösl. Salze
braunes Haar hinterliess:	0.54	0.17	0.06	0.312
= = =	1.10	0.51	0.39	0.200
schwarzes = =	1.02	0.29	0.21	0.520
rothes = =	1.30	0.93	0.17	0.200
= = =	0.54	0.27	0.27	—
graues = =	1.00	0.24	0.23	0.530

Die unlöslichen Salze bestanden aus Kieselsäure, schwefelsaurem und phosphorsaurem Kalk.

Besonders reich an Kieselsäure sind die Federn. v. GORUP-BESANEZ[4] hat die Federn einer grösseren Reihe von Vögeln in dieser Hinsicht untersucht und dabei gefunden, dass die Federn der Körner fressenden Vögel am meisten, diejenigen der Fische fressenden am wenigsten Kieselsäure enthalten, sowie dass der Gehalt der Federn an dieser Säure mit dem Alter des Thieres steigt, und dass hauptsächlich der Bart, weniger die Spule und das Mark die Stätte der Ablagerung für dieselbe bildet. Er fand z. B. für die bei 120° getrockneten Federbärte vom Rebhuhn: 3.79 % Asche mit 65 % SiO_2; vom Haushahn: 7.43 % Asche mit 50 % SiO_2; von der Taube: 2.37 % Asche mit 25 % SiO_2 (ein junges Thier gab 0.86 % Asche mit einer Spur SiO_2); vom Fischreiher: 2.06 % Asche mit 13 % SiO_2; von der Sturmmöve: 1.25 % Asche mit einer Spur SiO_2; von der Schleiereule (alt): 2.92 % Asche mit 46 % SiO_2; vom Mäusebussard: 2.19 % Asche mit 23 % SiO_2; von der Nebelkrähe (nur mit Fleisch gefüttert): 1.62 % Asche mit 7 % SiO_2; vom Papagei: 5.31 % Asche mit 22 % SiO_2; von der Schwalbe: 1.65 % Asche

1 HORBACZEWSKI, Hofmann-Schwalbe's Jahresber. 1879. II. S. 336.
2 SCHLOSSBERGER, Thierchemie. S. 281.
3 VAN LAER, Ebenda. S. 282.
4 v. GORUP-BESANEZ, Ann. d. Chemie u. Pharm. LXI. S. 46, LXVI. S. 321.

mit 28% SiO_2; von einer alten Elster: 3.78% Asche mit 40% SiO_2, von einer jungen: 2.30% Asche mit 32% SiO_2; von der Gans: a) Federbart: 3.83% Asche mit 38% SiO_2; b) Spule: 0.54% Asche mit 16% SiO_2; c) Mark: 0.57% Asche.

B) Elastin.

Als Elastin bezeichnet man den Hauptbestandtheil der elastischen Fasern, welche sich fast in allen Bindegeweben der höheren Thiere, ganz besonders im Nackenbande der grossen Säugethiere finden; in der Schale und dem Dotter der Eier der Ringelnatter kommt ebenfalls ein dem Elastin sehr ähnlicher Körper vor, der aber auch in concentrirter Kalilauge unlöslich ist (HILGER[1]). Zur Darstellung wird möglichst gereinigtes Nackenband vom Ochsen gut zerkleinert, 3—4 Tage lang mit häufig erneuertem Wasser ausgekocht, dann einige Stunden mit 1% Kalilauge, hierauf wieder mit Wasser, dann mit 10% Essigsäure ausgekocht. Hierauf wird mit 5% Salzsäure 24 Stunden kalt macerirt, mit Wasser ausgewaschen, abgepresst und mit 95% Alkohol gekocht, endlich mit Aether im Extractionsapparat behandelt. Ist die Masse hart geworden, so pulverisirt man sie möglichst fein und extrahirt völlig mit Aether (HORBACZEWSKI[2]). So gereinigtes Elastin ist ein schwach gelbliches Pulver, welches unter dem Mikroskop noch die Formen der elastischen Faser erkennen lässt; es ist schwefelfrei und ergab bei der Analyse: 54.32% C; 6.99% H; 16.75% N; 0.51% Asche (HORBACZEWSKI). In concentrirter kochender Kalilauge löst es sich auf; ebenso in kochender verdünnter Schwefelsäure, wobei es sehr viel Leucin (36—45%) und nur sehr wenig Tyrosin (0.25%) liefert (ERLENMEYER und SCHÖFFER[3]). Bei der Fäulniss mit Pankreas liefert es Ammoniak, Valeriansäure, Leucin, Glycocoll, Kohlensäure und peptonartige Materien, aber weder Phenol noch Indol (WÄLCHLI[4]), welcher letztere Umstand dafür zu sprechen scheint, dass das von ERLENMEYER und SCHÖFFER beobachtete Tyrosin nicht dem Elastin, sondern einer Beimengung entstammt. Mit Pepsin verdaut löst es sich auf unter Spaltung in Hemielastin und Elastinpepton; dieselben Producte entstehen, wenn man es mit Wasser auf 100° oder höher im zugeschmolzenen Rohre erhitzt oder mit verdünnter Salzsäure kocht, wobei es in Lösung geht (HORBACZEWSKI).

---

1 HILGER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VI. S. 166.
2 HORBACZEWSKI, Ztschr. f. physiol. Chemie. VI. S. 330.
3 ERLENMEYER u. SCHÖFFER, Journ. f. pract. Chemie. LXXX. S. 357.
4 WÄLCHLI, Ebenda. (2) XVII. S. 71.

Wird die Verdauungsflüssigkeit vom Elastin durch Dialyse von der Salzsäure befreit, mit Essigsäure stark angesäuert und mit Kochsalz gesättigt, so entsteht ein klumpiger Niederschlag von Hemielastin, der mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, in Wasser gelöst und durch Dialyse gereinigt wird. Das Hemielastin ist in kaltem Wasser leicht löslich, scheidet sich aber beim Erhitzen seiner Lösung in Flocken fast völlig aus, welche sich beim Erkalten völlig wieder lösen. Concentrirte Lösungen sind stark klebrig, gelatiniren aber nicht. Es ist linksdrehend; $[\alpha]_D = -92°.7$. Durch Alkohol wird es gefällt; auch durch conc. Mineralsäuren, löst sich aber in einem Ueberschuss derselben wieder auf. Es giebt die Biuret-, Xanthoproteïn- und MILLON'sche Reaction, wird durch Blutlaugensalz und Essigsäure, Phosphorwolframsäure, Pikrinsäure, Phenol und Essigsäure, Metallsalze gefällt. Längere Zeit auf 100—120° erhitzt verliert es seine Löslichkeit in Wasser. Die Analyse ergab: 54.22% C; 7.02% H; 16.84% N; 0.48% Asche (bei 105—110° getrocknet).

Wird das Hemielastin durch Kochen mit Bleioxydhydrat entfernt, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entbleit, filtrirt und eingedampft, so hinterbleibt das Elastinpepton als amorphe, in kaltem und heissem Wasser lösliche Masse, welches aus dieser Lösung durch Alkohol nur schwer, durch conc. Säuren nicht gefällt wird. Es giebt dieselben Farbenreactionen wie das Hemielastin, wird durch Phosphorwolframsäure, Sublimat, salpetersaures Quecksilberoxyd, Bleiessig und Ammoniak gefällt, nicht aber durch Neutralsalze oder gelbes Blutlaugensalz + Essigsäure, verhält sich überhaupt dem Eiweisspepton äusserst ähnlich. $[\alpha]_D = -87°.94$. Die Analyse ergab: 53.57% C; 8.08% H; 16.20% N (bei 100—105° getrocknet).

C) Fibroïn und Sericin.

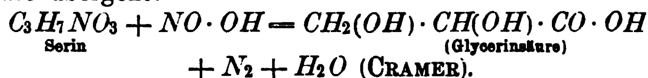
Die rohe Seide[1] ist das an der Luft erstarrte Secret der Spinndrüsen vieler Raupen, besonders der Seidenraupe, Bombyx mori. Das Secret selbst ist eine farblose oder gelbe, zähe Flüssigkeit, welche sich in Wasser löst; die Lösung schäumt beim Erhitzen, gerinnt aber nicht; erst nach 36 Stunden gesteht sie in der Kälte zu einer zitternden Gallerte, die nun auch in kochendem Wasser nicht mehr löslich ist. An der Luft und auch in Wasser erstarrt der Seidensaft vollständig zu Seide, welche aus Fibroïn und Seidenleim besteht; ersteres findet sich auch in den Herbstfäden der Spinnen.

Wird Rohseide mit Wasser, Alkohol, Aether und verdünnten

1 vgl. SCHLOSSBERGER, Thierchemie. S. 257.

Säuren ausgekocht, oder mehrere Male mit Wasser auf 130° erhitzt und dann mit Alkohol und Aether extrahirt, so hinterbleibt das Fibroïn als blassgelbe, der Seide völlig gleichende Masse. Es löst sich in conc. Kalilauge, Kupferoxydammoniak, Nickeloxydulammoniak, auch in conc. Säuren. Mit verdünnter Schwefelsäure gekocht giebt es Leucin und Tyrosin (WALTENBERGER[1], STÄDELER[2]), und Glycocoll (CRAMER[3]). Mit Barythydrat auf 150—180° erhitzt liefert es dieselben Producte wie die Eiweisskörper (SCHÜTZENBERGER, BOURGEOIS[4]). Die Analyse ergab: 49.1 % C; 6.5 % H; 17.6 % N; keinen Schwefel (MULDER).

In der wässrigen Abkochung der Rohseide ist der Seidenleim, Sericin, enthalten, welcher durch Fällen mit Bleiessig, Zersetzen des Niederschlages unter heissem Wasser mit Schwefelwasserstoff, und Fällen des etwas eingeengten Filtrats mit Alkohol erhalten werden kann (CRAMER). Er ist ein weisses, in kaltem Wasser quellendes, in heissem lösliches Pulver; die heisse Lösung gelatinirt beim Erkalten. Sein Verhalten ist dem des Leims sehr ähnlich, doch giebt er beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure kein Glycocoll und nur wenig Leucin, aber ca. 5 % Tyrosin und 10 % Serin, eines in Prismen krystallisirenden Körpers, der mit salpetriger Säure in Glycerinsäure übergeht:



$$\underset{\text{Serin}}{C_3H_7NO_3} + NO \cdot OH = \underset{\text{(Glycerinsäure)}}{CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CO \cdot OH} + N_2 + H_2O \text{ (CRAMER).}$$

D) Byssus.

Die Fäden, mittelst welcher manche Muschelarten sich an festen Gegenständen anheften, der sog. Byssus, enthalten vermuthlich eine eigenthümliche, dem Conchiolin nahestehende Substanz, die aber noch nicht näher untersucht ist. Sie ist in Wasser, Alkohol, Aether, verdünnten Säuren, selbst kochender 20 % Kalilauge unlöslich; in siedender 50 % Kalilauge quellen die Fäden allmählich auf, lösen sich aber nicht, schrumpfen auch wieder beim Auswaschen. Mit Kali geschmolzen färbt sich der Byssus für kurze Zeit lebhaft rostfarben, wie Conchiolin. In conc. Schwefelsäure färbt sich Byssus nach einiger Zeit lebhaft roth, aber ohne zu quellen oder sich zu lösen; beim Erhitzen findet Lösung unter Schwarzfärbung statt. Sehr verdünnte Schwefelsäure löst bei 120° die Fäden ebenfalls auf. Mit Kali ge-

1 WALTENBERGER, Kopp's Jahresber. 1853. S. 616.
2 STÄDELER, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXI. S. 12.
3 CRAMER, Journ. f. pract. Chemie. XCVI. S. 76.
4 BOURGEOIS, Kopp's Jahresber. 1875. S. 882.

reinigte Substanz enthält 12.2—12.6 % N, nur mechanisch und mit Wasser, Alkohol und verdünnten Säuren gereinigte 13.5—13.9 % N (SCHLOSSBERGER[1]).

Anhang. Corneïn nennt KRUKENBERG[2] die das Achsenskelett von Antipathes und Gorgonia bildende Gerüstsubstanz; sie ist unverdaulich für Pepsin und Trypsin, unlöslich in Wasser, löslich beim Kochen mit verdünnten Säuren, wobei sich Leucin und (mit Schwefelsäure) ein krystallinischer, Cornikrystallin benannter Körper bilden.

Tryptocollagen[3] ist nach Demselben in den Kopfknorpeln von Sepia officinalis enthalten; es verhält sich im Allgemeinen wie Collagen, wird aber leicht durch Trypsin verdaut.

Spirographin[4] bildet nach Demselben die scheidenförmige Hülle von Spirographis Spallanzanii; es löst sich in kochendem Wasser allmählich zu einer gummiartigen Lösung, enthält N und S, ist so gut wie unverdaulich, giebt mit Schwefelsäure gekocht Leucin. Tyrosin giebt keine dieser drei Substanzen.

SECHSTES CAPITEL.

Knochen, Zähne und Knorpel.

Sehr häufig sind die im Vorhergehenden beschriebenen Gerüstsubstanzen die Stätte grösserer Ablagerungen von festen Mineralsubstanzen. Dies gilt namentlich vom Chitin, Onuphin, Conchiolin, Spongin und Glutin (bez. Collagen). Die Mineralsubstanzen sind entweder vorwiegend kohlensaurer Kalk und Magnesia mit wenig der entsprechenden Phosphate, oder phosphorsaurer Kalk und Magnesia mit kleinen Mengen der entsprechenden Carbonate. Bei den Wirbellosen finden sich in der Regel die genannten kohlensauren Salze (z. B. Muschelschalen; nur das Onuphin ist mit phosphorsaurem Kalk und Magnesia verbunden), bei den Wirbelthieren dagegen die phosphorsauren Salze. Die organische Substanz ist stets mit den Mineralstoffen aufs innigste gemengt, aber eine chemische Verbindung beider ist wohl nur in besonderen Fällen anzunehmen, wie bei den

1 SCHLOSSBERGER, Thierchemie. S. 248.
2 KRUKENBERG, Vergleichend physiol. Studien. 5. Abth. S. 2.
3 Derselbe, Ebenda. S. 24.
4 Derselbe, Ebenda. S. 28.

aus Onuphinkalkphosphat bestehenden Wohnröhren von Onuphis tubicola, da Onuphin an sich in Wasser löslich zu sein scheint; in allen andern Fällen (z. B. den Knochen) ist dagegen für eine solche Annahme kein genügender Grund vorhanden, ebensowenig wie z. B. für die, dass die im Blutplasma gelösten Substanzen auch alle zusammen eine einzige Verbindung bilden. Bezüglich der Schalen, Gehäuse u. s. w. der niederen Thiere muss auf SCHLOSSBERGER, Thierchemie, S. 173 flgd. verwiesen werden, da hier nur die Knochen, Zähne und Knorpel der Wirbelthiere näher besprochen werden können.

Die Knochen der Wirbelthiere bestehen aus leimgebendem Gewebe (sog. Osseïn) und phosphorsaurem Kalk mit geringen Mengen Magnesia, kohlensaurem Kalk, Fluor und Chlor; die Geweihe und Zähne zeigen ganz ähnliche Verhältnisse, nur dass erstere mehr, letztere weniger organische Substanz wie die Knochen enthalten. Analysen dieser Gebilde liegen in grosser Anzahl vor, allein es ist doch noch fraglich, ob auch die besten derselben uns die Zusammensetzung der reinen Knochensubstanz kennen lehren. Dadurch, dass alle Knochen mit äusserst feinen accessorischen Geweben vollständig durchwachsen sind, wird die mechanische Reinigung der eigentlichen Knochenmasse ausserordentlich erschwert, wenn nicht für jetzt völlig unmöglich gemacht, und daher kommt es, dass das gegenseitige Verhältniss von organischer und unorganischer Substanz im Knochen noch nicht mit aller Schärfe hat bestimmt werden können. Aus den vorhandenen Analysen geht aber hervor, dass die Zusammensetzung der frisch dem Körper entnommenen Knochen eine sehr schwankende, diejenige der Knochenasche dagegen eine sehr constante ist.

Frische Knochen gesunder erwachsener Männer bestehen nach VOLKMANN[1] im Mittel aus 50.00 % Wasser, 15.75 % Fett, 12.40 % Osseïn und 21.85 % Knochenerde. Dabei ist aber zu berücksichtigen: 1. der Wassergehalt der verschiedenen Knochen schwankt beträchtlich; die schwammigen Knochen sind reicher daran wie die compacten; und anscheinend auch die Knochen fetter Individuen wasserärmer als diejenigen magerer. 2. der Fettgehalt der Knochen ist ebenfalls sehr starken Schwankungen unterworfen; VOLKMANN fand als Minimum 0.1 % Fett in der trocknen Speiche eines äusserst abgezehrten Mannes, als Maximum 67.9 % in der Schienbeinapophyse eines kräftigen Mannes. 3. das Verhältniss der Knochenerde zum Osseïn ist dagegen viel beständiger; als Minimum fand VOLKMANN für dasselbe: 0.79 (in der Oberarmapophyse eines 4jährigen Mäd-

1 VOLKMANN, Ber. d. kgl. sächs. Ges. d. Wiss. Math.-phys. Cl. 1873. S. 275; Maly's Jahresber. 1873. S. 216.

chens), als Maximum: 2.25 (in der Speichendiaphyse eines 50 jährigen Individuums).

Die Knochen von Kindern und ganz alten Leuten wurden ärmer an Knochenerde gefunden, als diejenigen von Personen mittleren Alters. Eine grosse Anzahl älterer Bestimmungen der Knochenasche in Knochen verschiedener Herkunft findet sich in SCHLOSSBERGER's Thierchemie, S. 86 zusammengestellt; Analysen fossiler Knochen s. u. A. Compt. rend. LXX. p. 1179 (SCHEURER-KESTNER); KOPP, Jahresb. 1861. S. 1087; 1862. S. 549 (HÖBEL). In neuerer Zeit fand ZALESKY[1] in den Knochen vom Menschen: 34.56% organische Substanz; vom Rinde: 32.02%; vom Meerschweinchen: 34.70%; vom Testudo graeca: 36.95%; HEINTZ[2] dagegen fand: beim Menschen: 30.47 bis 31.12%; beim Rinde: 30.58%; beim Hammel: 26.54%, und ähnliche Schwankungen wurden auch von anderen Beobachtern gefunden.

Die Knochen schwärzen sich beim Erhitzen auf eine höhere Temperatur, verkohlen und brennen sich endlich ganz weiss unter Erhaltung ihrer Form. Der Rückstand besteht aus Phosphorsäure, Chlor[3], Fluor, Kalk, Magnesia, mit Spuren löslicher Salze; der frische Knochen enthält noch Kohlensäure und chemisch gebundenes Wasser, welche bei heftigem, anhaltendem Glühen entweichen. ZALESKY fand folgende Zusammensetzung der Knochenasche (die Kohlensäure wurde im getrockneten Knochenpulver bestimmt):

Knochen vom	CaO %	MgO %	P_2O_5 %	CO_2 %	Cl %	F %
Mensch	52.83	0.48	38.73	5.73	0.18	0.47
Rind	53.89	0.47	39.89	6.20	0.20	0.62
Meerschweinchen	54.03	0.48	40.38	—	0.13	—
Testudo graeca	52.52	0.62	39.78	5.28	0	0.42
Fossiler Rhinoceroszahnschmelz	—	—	—	—	—	0.59

Die Knochenerde besteht demnach wesentlich aus phosphorsaurem Kalk mit geringen Mengen phosphorsaurer Magnesia, kohlensaurem Kalk und Magnesia, Chlor- und Fluorcalcium; in welcher Art aber diese Körper untereinander verbunden sind, ist eine noch nicht endgültig gelöste Frage. Gewöhnlich pflegt man anzunehmen, dass das Chlor und Fluor mit dem Phosphat zu einer apatitähnlichen Verbindung vereinigt wären (welche auch etwas Alkali enthalten

1 ZALESKY, HOPPE-SEYLER, Med.-chem. Unters. S. 19.
2 HEINTZ, Ann. d. Physik. LXXVII. S. 267.
3 Nach HEINTZ, a. a. O., ist die eigentliche Knochenmasse völlig frei von Chlor, Sulfaten und Eisen; wo diese gefunden worden, war die Knochenmasse nicht vollkommen von der sie durchtränkenden Flüssigkeit befreit worden.

könnte); andererseits ist auch die Ansicht ausgesprochen worden, dass das Carbonat mit dem Phosphat verbunden sein möge. Nach AEBY[1] ist im frischen Knochen ein basisches Phosphat: $CaO + 3(Ca_3P_2O_8)$ vorhanden, verbunden mit Kohlensäure und Hydratwasser. Derselbe fand, dass fossiles Elfenbein, welches keine Spur organischer Substanz mehr enthielt, auf Temperaturen unter der Glühhitze erhitzt, Wasser und Kohlensäure abgab, von denen durch Behandlung des Rückstandes mit kohlensaurem Ammon die letztere nicht restituirt werden konnte, demnach auch kein Kalk frei geworden war. In höherer Temperatur (Glühhitze) entweicht abermals Kohlensäure, welche dann aber durch kohlensaures Ammon restituirbar ist und dem dem Phosphat beigemengten Kalkcarbonat entspricht.

Die in der Knochenerde enthaltene Verbindung, welcher AEBY die Formel: $(6\,Ca_3P_2O_8 + 2\,H_2O + 2\,CaO + CO_2 + 3\,aq.)$ giebt, unterscheidet sich nach diesem Forscher ganz wesentlich von dem sog. Orthophosphat $Ca_3P_2O_8$, welches den Zahnschmelz bildet, durch ihr Verhalten gegen gelöste Fluorverbindungen und doppeltkohlensaures Eisenoxydul. Mit ersteren zersetzt sich dieselbe unter Bildung von Fluorcalcium, infolge wovon Pfahlbautenknochen bis 4% Fluor enthalten; mit dem Eisencarbonat dagegen zersetzt sie sich nicht, während der Zahnschmelz sich gerade umgekehrt verhält und sich mit letzterem unter Bildung von Vivianit (phosphorsaurem Eisenoxydul) umsetzt und blauschwarz färbt. Bezüglich des Vorkommens anderer Substanzen in den Knochen sei hier noch erwähnt, dass COSSA[2] Spuren von Cer, Lanthan und Didym darin nachgewiesen hat; Eisen ist nicht darin vorhanden (PLUGGE[3]).

Zur Entscheidung der Frage, ob in frischen Knochen das Osseïn mit dem Kalkphosphat chemisch verbunden ist oder nicht, sind in neuerer Zeit von MALY und DONATH[4] wieder Versuche angestellt worden. Dieselben bestimmten zunächst die Löslichkeit von gefälltem, gelatinösem Orthophosphat ($Ca_3P_2O_8$), von dem geglühten Salze und von gut gereinigtem frischem Knochenpulver in reinem Wasser und fanden sie zu 1.85—3.0, bez. 1.6—4.9, und 2.2—3.6 Th. auf 100 000 Th. Wasser, also identisch; kohlensäurehaltiges Wasser löst mehr. Ferner überzeugten sich dieselben, dass nur der compacte Knochen nicht fault, wohl aber Knochenpulver bei Blutwärme in

1 AEBY, Journ. f. pract. Chemie. (2) V. S. 308, VI. S. 169; vgl. auch WIBEL, Ber. d. deutsch. chem. Ges. VII. S. 220 und AEBY, Ebenda. S. 555; WIBEL, Journ. f. pract. Chemie. (2) IX. S. 113; AEBY, Ebenda. S. 469. X. S. 408.
2 COSSA, Atti dei Lincei. III. p. 25.
3 PLUGGE, Arch. f. d. ges. Physiologie. IV. S. 101.
4 MALY u. DONATH, Journ. f. pract. Chemie. (2) VII. S. 413.

geringem Grade, sodass die Fäulnissunfähigkeit nicht, wie geschehen, als Grund für die Annahme einer chemischen Verbindung angesehen werden kann. Ebensowenig kann die grosse Constanz in der Zusammensetzung des Knochenpulvers, auch bei Kalk- oder Phosphorsäurehunger, in diesem Sinne geltend gemacht werden, da ähnliche Verhältnisse sich auch bei anderen Organen finden. Der Umstand endlich, das phosphorsaurer Kalk bei seiner Entstehung in leimhaltigen Flüssigkeiten diesen mit niederreist, beweist auch nichts, denn einerseits wird niemals aller Leim mit gefällt, die Niederschläge haben ganz variable Zusammensetzung, und andrerseits wird Leim durch andere gelatinöse Niederschläge (Thonerde-, Eisenoxyd-, Kieselsäurehydrat) auch mit niedergerissen, durch pulvrige (kohlensauren Kalk) aber nicht, während andere colloïde Substanzen (Gummi, Salepschleim) sich gerade wie Leim verhalten. Damit stimmt auch die anatomische Erfahrung überein, welche lehrt, dass im Knochen die Phosphate zwischen die Schichten des Bindegewebes eingelagert sind.

Die Zähne zeigen hinsichtlich der Zusammensetzung ihrer Masse ganz ähnliche Verhältnisse wie die Knochen; das Zahnbein und der Zahncement namentlich besitzen fast dieselbe Zusammensetzung wie die Knochen. Aeby[1] fand bei der Analyse eines Rinderzahnes:

Bestandtheile	Im Schmelz %	Im Zahnbein %
Organische Substanz .	3.60	27.70
{ 3 $Ca_3P_2O_8$	93.35	91.32
{ CaO	0.86	5.27
$CaCO_3$	4.80	1.61
$MgCO_3$	0.78	0.75
Fe_2O_3	0.09	0.10
$CaSO_4$	0.12	0.09
	100.00	99.14

Wie aus dem Vergleiche dieser Zahlen hervorgeht, weicht der Zahnschmelz ganz erheblich in seiner Zusammensetzung vom Zahnbein ab; er besteht fast nur aus Orthophosphat, und enthält nur sehr wenig organische Substanz, welche beim Kochen mit Wasser keinen Leim liefert. Eine Anzahl Schmelzanalysen sind von Hoppe-Seyler[2] veröffentlicht worden; Fluor fand derselbe nur in Spuren:

1 Aeby, Journ. f. pract. Chemie. VII. S. 40.
2 Hoppe-Seyler, Arch. f. pathol. Anat. XXIV. S. 13.

Bestandtheile	Neugeborenes Kind II °/o	Schwein unausgebildeter Schmelz °/o	Schwein ausgebildeter Schmelz °/o	Hund °/o	Pferd °/o	Elephant fossil °/o
$3(Ca_3P_2O_8) + CaCO_3$	82.40	89.09	94 30	93.91	93.40	91.03
$CaCl_2$	0.23	0.46	0.62	0.80	0.66	0.44
$MgHPO_4$	2.37	2.22	2.73	6.81	1.68	2.75
Lösliche Salze . . .	0.35	0.24	0.15		4.74	—
Organische Stoffe . .	15.59	9.71	2.06			4.54
	100.94	101.72	99.86	101.52	100.48	98.76

Die Knorpel unterscheiden sich von den Knochen in chemischer Hinsicht hauptsächlich dadurch, dass sie beim Kochen mit Wasser nicht wie letztere eine Glutin-, sondern eine Chondrinlösung geben; v. MERING fand in denselben neben Chondrin auch Mucin und Glutin. Ferner sind sie bedeutend ärmer an Mineralsubstanzen; v. BIBRA[1] fand in den Rippenknorpeln von Kindern 2.24—3.0% Asche, von Erwachsenen 3.92—7.29%; der Wassergehalt frischer Knorpel wird zwischen 54—70% schwankend angegeben, der Fettgehalt zu 2—5%. Die Aschenanalysen v. BIBRA's haben einen ausserordentlich grossen Werth für schwefelsauren Kalk ergeben (48.7—50.7% bei Kindern, 79.0—92.4% bei Erwachsenen), sodass die Vermuthung nahe gerückt wird, derselbe stamme grösstentheils von schwefelhaltigen organischen Verbindungen her, sei erst während der Veraschung entstanden; eine Stütze für diese Annahme liegt in dem Umstande, dass v. BIBRA höchstens Spuren von kohlensauren Salzen in der Asche fand. Kali ist im Knorpel höchstens in Spuren vorhanden, Natron in ziemlicher Menge.

Eine Analyse frischer Knorpel vom Haifisch (Scymnus borealis) ist von PETERSEN und SOXHLET[2] ausgeführt worden. Die Knorpel waren mit dem Messer schneidbar, in dünnen Schnitten fast durchsichtig, bedeckten sich beim Trocknen mit Krystallwürfeln. 100 Th. frischer Knorpel gaben 25.8 Th. Trockensubstanz mit 68.89% Asche, welche 94.24% $NaCl$, 0.79% Na_2O, 1.64% K_2O, 0.40% CaO, 0.05% MgO, 0.27% Fe_2O_3, 1.03% P_2O_5 und 1.88% SO_3 enthielt. Die organische Substanz des Knorpels enthielt 15.4% N. Beachtenswerth ist, dass das den Knorpel umgebende Fleisch des Haifisches viel salzärmer ist, nur 1.16% Asche hinterlässt.

1 v. BIBRA, v. GORUP-BESANEZ, Physiol. Chemie. 3. Aufl. S. 646.
2 SOXHLET, Journ. f. pract. Chemie. (2) VII. S. 179.

SIEBENTES CAPITEL.

Thierische Farbstoffe.

An vielen Orten des thierischen Organismus finden sich eigenthümliche Farbstoffe, welche häufig eine hervorragende physiologische Bedeutung besitzen; so im Blute (Hämoglobin), in der Galle (Bilirubin u. s. w.), im Auge (Sehpurpur), im Harn (Urobilin). Da alle diese Substanzen bereits an anderen Stellen dieses Handbuches ausführlich beschrieben worden sind (Hämoglobin: Bd. 4. I. S. 38; Bilirubin u. s. w.: Bd. 5. II. S. 154; Sehpurpur: Bd. 3. I. S. 258; Urobilin: Bd. 5. I. S. 488), so genügt es, hier auf diese zu verweisen. Aber ausser den genannten zeigen auch noch andere thierische Gewebe und Flüssigkeiten sehr häufig eine mehr oder weniger intensive Färbung. Dieselbe ist in vielen Fällen eine rein optische Erscheinung (z. B. bei den Flügeldecken vieler Insecten), sehr häufig aber auch durch eigenthümliche Farbstoffe bedingt, welche sich dem gefärbten Gewebe durch passende Lösungsmittel entziehen lassen. Nur wenige dieser Substanzen haben bisher genauer untersucht werden können, die meisten von ihnen sind chemisch noch so gut wie ganz unbekannt; die neuesten Arbeiten über dieselben, namentlich über die Farbstoffe der Federn und vieler niederer Thiere sind von Krukenberg, welcher besonders das spektroskopische Verhalten derselben, und dasjenige gegen Lösungsmittel untersucht hat. Hier können nur diejenigen Farbstoffe berücksichtigt werden, über welche genauere chemische Angaben vorliegen; bezüglich der anderen muss auf die „Vergleichend physiologischen Studien“[1] Krukenberg's verwiesen werden, in denen sich auch eine ausführliche Zusammenstellung der einschlägigen Literatur findet.

I. Stickstofffreie Farbstoffe.

A) Carminsäure: $C_{17}H_{18}O_{10}$.

Die Carminsäure ist der rothe Farbstoff der Cochenille, der getrockneten, ungeflügelten Weibchen von Coccus cacti coccinelliferi L. Zur Darstellung kocht man die Cochenille mit Wasser aus, fällt die Lösung mit Bleizucker und zersetzt den Niederschlag mit

1 Krukenberg, Vergleichend physiol. Studien. Leipzig u. Heidelberg. Verlag v. Carl Winter. 1880—1882.

Schwefelsäure; die rohe Säure wird noch zweimal mit Bleizucker gefällt, der Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zersetzt, die Lösung zur Trockne verdampft, der Rückstand aus absolutem Alkohol umkrystallisirt, die Krystalle mit kaltem Wasser ausgezogen, die Lösung verdunstet und der Rückstand aus Alkohol oder Aether umkrystallisirt. Die freie Säure ist in Wasser und Alkohol sehr leicht, in Aether schwer löslich; die Krystalle sind purpurbraun, werden aber beim Zerreiben roth. Ihre Salze sind meist roth gefärbt, wenig löslich. Mit verdünnter Schwefelsäure gekocht zerfällt sie in eine Zuckerart: $C_6H_{10}O_5$ und Carminroth: $C_{11}H_{12}O_7$, welches eine dunkelpurpurrothe Masse mit grünem Reflex, in Wasser und Alkohol löslich, darstellt (HLASIWETZ und GRABOWSKI[1]). Mit Salpetersäure von 1.37 spec. Gew. gekocht giebt Carminsäure die Nitrococcussäure: $C_7H_3(NO_2)_3OH \cdot CO \cdot OH$ (WARREN DE LA RUE; C. LIEBERMANN und VAN DORP[2]), welche in grossen silberglänzenden Platten krystallisirt und mit Wasser auf 180° erhitzt in Kohlensäure und Trinitrokresol: $C_6H(CH_3)(NO_2)_3OH$ zerfällt. Mit conc. Schwefelsäure auf 120° erhitzt giebt Carminsäure unter Entwicklung von Kohlensäure und schwefliger Säure das Ruficoccin: $C_{16}H_{10}O_6$, welches ein ziegelrothes, in Wasser schwer, in Alkohol mit schön gelber Fluorescenz lösliches Pulver darstellt; es sublimirt in rothen Dämpfen theilweise zu gelbrothen Nadeln (LIEBERMANN und VAN DORP). Mit Kalihydrat geschmolzen giebt Carminsäure eine in Wasser unlösliche, aus Alkohol in gelben Blättchen krystallisirende Verbindung, Coccinin: $C_{14}H_{12}O_5$ (HLASIWETZ und GRABOWSKI). Alle Derivate der Carminsäure haben saure Eigenschaften.

B) Vitelloluteïn und Vitellorubin.

In den rothen Eiern der Seespinne (Maja squinado) hat R. MALY[3] zwei Farbstoffe gefunden, welche er Vitelloluteïn und Vitellorubin nennt. Dieselben lösen sich bei Behandlung der Eier mit Alkohol in diesem mit gelbfeuerrother Farbe auf; die Lösung giebt dieselben Reactionen wie die bisher als Luteïn beschriebenen, aus Vogeleidotter, Retina u. s. w. herstammenden Pigmente. Die conc. Lösung lässt nur rothe und gelbe Strahlen von *a*—*E* hindurch, das violette Ende des Spectrums ist scharf abgegrenzt und dunkel; die verdünnteren, nur gelb erscheinenden Lösungen zeigen einen Streifen um *F* herum und lassen das spätere Blau bis über *G* hinaus wieder

1 HLASIWETZ u. GRABOWSKI, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXLI. S. 333.
2 C. LIEBERMANN u. v. DORP, Ber. d. deutsch. chem. Ges. IV. S. 655.
3 MALY, Monatsh. f. Chemie. II. S. 351.

durch. Zur Trennung beider Farbstoffe fällt man am besten die alkoholische Lösung mit conc. Barytwasser; der mennigrothe Niederschlag wird mit Alkohol gewaschen, durch Salzsäure zersetzt; der Rückstand wird noch feucht mit Magnesia zerrieben, mit Alkohol kalt ausgezogen und mit Aether oder Chloroform digerirt, die abfiltrirte Lösung mit viel Alkohol gefällt, und der Niederschlag mit Salzsäure und Aether zersetzt. Die ätherische Lösung hinterlässt beim Verdampfen das Vitellorubin als amorphe, in Alkohol mit rostbrauner Farbe lösliche Masse; die verdünnte Lösung giebt einen breiten Streifen um *F* herum. Durch gelbe Salpetersäure wird es augenblicklich, aber vorübergehend indigblau gefärbt; durch conc. Schwefelsäure dunkelsaftgrün, durch conc. Salzsäure schmutzig violett; Chlorwasser und schweflige Säure bleichen langsam. Es ist in atmosphärischer Luft sehr lichtempfindlich, in Kohlensäure nicht.

Aus der oben erwähnten barythaltigen Mutterlauge des Vitellorubins kann man das Vitelloluteïn mit Petroleumäther ausschütteln, wobei in die ersten Lösungen noch viel Cholesterin und Fett übergeht. Es ist in Alkohol mit hellgelber Farbe löslich, die Lösung zeigt zwei Streifen: einen um *F* herum, und einen anderen in der Mitte zwischen *F* und *G*. Gegen Salpetersäure und conc. Schwefelsäure verhält es sich wie Vitellorubin, doch vermag es sich nicht wie dieses mit Basen zu verbinden.

C) Tetronerythrin (Zoonerythrin).

Mit dem Namen Zoonerythrin bezeichnete BOGDANOW[1] einen rothen Farbstoff aus den Federn von Calurus auriceps und Catinga coerulea; WURM[2] extrahirte später einen rothen Farbstoff aus der „Rose" der Auerhähne und Birkhähne, den er Tetronerythrin nannte. Seitdem ist dieser Farbstoff bei sehr vielen Thieren von KRUKENBERG[3] und MEREJKOWSKI[4] nachgewiesen worden; von ersterem namentlich in Schwämmen (Suberites domuncula etc.), in einem Fisch (Luvarus imperialis), ferner in den Federn vieler Vögel, und nach MEREJKOWSKI findet sich Tetronerythrin bei vielen Würmern, Crustaceen, Mollusken, Molluskoïden und Fischen. Der Farbstoff ist in Wasser, verdünnten Alkalien und Säuren unlöslich, leicht in Aether, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Benzin, Alkohol; er ist sehr lichtempfindlich, bisher noch nicht krystallisirt erhalten worden. KRUKEN-

1 BOGDANOW, Compt. rendus. XLV. p. 688; Journ. f. Ornithol. v. CABANIS. VI. S. 311. (1858.)
2 WURM, Ztschr. f. wissensch. Zool. XXXI. S. 535.
3 KRUKENBERG, Vergleichend physiol. Studien.
4 MEREJKOWSKI, Compt. rendus. XCIII. p. 1029.

BERG konnte weder Eisen, noch Kupfer oder Mangan darin nachweisen; ob derselbe Stickstoff enthält, ist nicht untersucht. Mit conc. Schwefelsäure färbt er sich indigblau, dann schwarz. Der Farbstoff aus Suberites zeigt in alkoholischer Lösung einen Streifen zwischen *b* und *D* (KRUKENBERG).

Dem Tetronerythrin ähnliche, aber nicht damit identische Farbstoffe finden sich nach KRUKENBERG bei vielen niederen Thieren, z. B. Gorgoniden u. s. w.

D) Turacin und Turacoverdin.

Aus den rothen Federn verschiedener Musophagidenarten (Turakos; Musophaga violacea, Corythaïx albocristata und C. porphyreolopha) konnte CHURCH[1] einen rothen Farbstoff ausziehen, den er Turacin nannte. Die Federn, welche im trocknen Zustande abfärben, geben den Farbstoff leicht an schwach alkalische Flüssigkeiten ab; durch verdünnte Säuren wird er leicht aus der Lösung wieder abgeschieden und bildet dann ein rothes, in Wasser schwer lösliches Pulver. In Alkohol, Aether, Benzin, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Amylalkohol, Glycerin und fetten Oelen ist er unlöslich. Das Turacin giebt in seinen Lösungen ein Absorptionsspectrum, welches demjenigen des Oxyhämoglobins zum Verwechseln ähnlich ist, aber durch Schwefelammonium nicht verändert wird, auch nicht durch Kohlenoxyd oder Sauerstoff (CHURCH, KRUKENBERG[2]); das feste Turacin zeigt ein anderes Spectrum, als das gelöste (KRUKENBERG). Von ganz besonderem Interesse ist der Umstand, dass das Turacin 5.9 % Kupfer enthält, welches durch die gewöhnlichen Reagentien nicht darin nachgewiesen werden kann, ebensowenig wie das Eisen im Hämoglobin. Nach CHURCH ist es stickstoffhaltig, nach KRUKENBERG nicht; es ist schwefelfrei, ferner lichtbeständig. CHURCH fand bei der Analyse im Mittel: 54.63 % *C*; 5.22 % *H*; 5.90 % *Cu*; 6.38 % *N*; 27.87 % *O*, woraus er die Formel: $C_{50}H_{56}CuN_5O_{19}$ ableitet.

Aus grünen Turakofedern konnte KRUKENBERG[3] durch verdünnte Sodalösung ein grünes Pigment ausziehen, welches kupferfrei ist, aber verhältnissmässig sehr viel Eisen enthält und einen Streifen unmittelbar vor *D* zeigt; er nennt es Turacoverdin.

Ueber andere Federfarbstoffe siehe die angeführten Untersuchungen von KRUKENBERG.

---

1 CHURCH, Phil. Transact. CLIX. Part II. p. 627; Chem. News. XIX. p. 265; Ber. d. deutsch. chem. Ges. II. S. 314, III. S. 459.

2 KRUKENBERG, Vergleichend physiol. Studien. V. S. 75.

3 Derselbe, Ebenda. II. 1. S. 151.

II. Stickstoffhaltige Farbstoffe.

A) Farbstoff der Tinte von Sepia officinalis.

Die „Tinte" der Sepien ist eine sehr dunkel schwarzbraune Flüssigkeit von schwach salzigem Geschmack und alkalischer Reaction, in welcher unter dem Mikroskop in einem durchsichtigen Serum eine Unzahl feinster schwarzer Körnchen zu sehen sind; ihre Färbekraft ist so stark, dass einige Tropfen genügen, um ein Glas Wasser bis zur Undurchsichtigkeit zu färben. Die Analyse ergab: 40.0% Wasser, 8.6% Asche (*Ca, Mg, Na, K, Fe*, CO_2, SO_3, *Cl*), 30.5% unlösliche organische Substanzen, 0.9% Extractivstoffe. Wird die eingetrocknete Tinte mit Alkohol, Aether, Eisessig, verdünnter Pottaschelösung, Wasser und verdünnter Salzsäure extrahirt, so hinterbleibt der Farbstoff als schwarzes, homogenes Pulver mit grünem Reflex, bei dessen Analyse im Mittel: 53.8% *C*, 4.03% *H*, 8.7% *N* gefunden wurden (P. Girod [1]).

Ganz ähnliche Zahlen lieferte die Analyse schwarzer Federfarbstoffe:

	% *C*	% *H*	% *N*	
von verschied. Corvusarten:	55.4	4.28	8.5	(Mittel aus 10 Analysen)
von Ciconia alba	55.5	4.8	8.5	= = 2 =
von Corvus pica	49.5	4.8	7.6	= = 2 =

Diese Pigmente sind schwefelfrei (Hodgkinson und Sorby [2]).

Das schwarze Pigment der Negerhaut ist nach Floyd [3]) eisenhaltig.

B) Punicin.

Der farblose rahmartige Saft gewisser Muschelarten (Purpura lapillus, P. patula etc.) färbt sich am Sonnenlichte purpurn (Purpur der Alten). Der Farbstoff ist in Wasser, Alkohol und Aether unlöslich, leicht in kochendem Anilin, aus welcher Lösung er sich beim Erkalten als dunkelpurpurrothes krystallinisches Pulver absetzt (Schunck [4]; Lacaze-Duthiers). Die Anilinlösung zeigt einen Streifen zwischen *C* und *D*, die schwefelsaure einen zwischen *D* und *E*. Er sublimirt bei 190° in schönen Krystallen, löst sich in conc. Schwefelsäure, bildet aber keine Sulfosäure; durch alkalische Zinnoxydullösung wird er

1 P. Girod, Compt. rendus. XCIII. p. 96.
2 Hodgkinson u. Sorby, Journ. Chem. Soc. London. I. p. 427; Maly's Jahresber. 1877. S. 84.
3 Floyd, Ibid. I. p. 329, bez. 1877. S. 84.
4 Schunck, Ber. d. deutsch. chem. Ges. XII. S. 1359, XIII. S. 2087.

reducirt, fällt aber an der Luft aus dieser Lösung wieder aus. Dieses Verhalten erinnert sehr an das des Indigblau's, doch weicht er von diesem ab durch seine Unfähigkeit, eine Sulfosäure zu bilden.

C) Blauer Farbstoff von Velella limbosa.

Der tiefblaue Farbstoff von Velella limbosa ist nach A. und G. DE NEGRI[1] in Wasser löslich, nicht in Aether, Chloroform, Schwefelkohlenstoff oder Benzin; die wässrige Lösung wird durch Säuren roth, durch Alkalien rosa, unter Zersetzung, gefärbt, durch Erwärmen gelb.

Ueber die Farbstoffe anderer niederen Thiere siehe bes. KRUKENBERG l. c., woselbst auch die ältere Literatur angeführt ist; s. a. MOSELEY, London med. record, p. 58. (MALY, Jahresb. 1877, S. 85).

ACHTES CAPITEL.

Transsudate.

Durch die Wandungen der Blutcapillaren filtrirt überall im Thierkörper ein Theil des Blutplasmas in und zwischen die umgebenden Gewebe, sodass mit Flüssigkeit erfüllte Spalten und Räume entstehen. Die Eigenschaften des Filtrates sind nicht an allen Orten dieselben, woraus unmittelbar hervorgeht, dass die Bedingungen, unter welchen die Filtration erfolgt, auch nicht überall dieselben sein können. Versuche über die Filtration verschiedener Eiweisslösungen, bez. eiweisshaltiger thierischer Flüssigkeiten durch thierische Membranen (Darm, Ureter) haben gelehrt, dass einerseits der Druck unter welchem die filtrirende Flüssigkeit steht, von grosser Bedeutung ist, und andrerseits verschiedene Substanzen mit verschiedener Geschwindigkeit durch die Membran hindurchgehen, am langsamsten Eiweiss, am schnellsten organische Salze, und Säuren wieder schneller als Basen (RUNEBERG[2]). Die Beschaffenheit der Membran, ihre grössere oder geringere Durchlässigkeit, muss ebenfalls einen mächtigen Einfluss ausüben, und nicht minder der Umstand, dass die Filtrate längere Zeit mit der Oberfläche, aus der sie herausgetreten, in Berührung bleiben, wodurch die Gelegenheit für Diffusionsbewegungen geschaf-

1 A. et G. DE NEGRI, Maly's Jahresber. 1877. S. 85; Gaz. chim. ital. VII. p. 219.
2 RUNEBERG, Arch. f. Heilk. XVIII. S. 1.

fen wird. Die Transsudate sind daher nicht lediglich als Filtrate, sondern gleichzeitig als Diffusate anzusprechen. Ihre Menge ist meist so gering, dass es unter normalen Umständen nur bei einigen derselben möglich ist, eine zur Analyse genügende Quantität davon aufzusammeln: unter pathologischen Bedingungen ist dagegen ihre Menge zwar oft ausserordentlich gross, aber man kann nicht ohne Weiteres annehmen, dass diese pathologischen Producte dieselbe Zusammensetzung wie die normalen besitzen.

Die Bestandtheile der normalen Transsudate sind im Allgemeinen dieselben wie die des Blutplasmas; der Gehalt an Eiweiss ist aber stets geringer, und Fibrin, bez. dessen Muttersubstanz, fehlt häufig ganz. Der Humor aqueus ist durch einen relativ reichlichen Gehalt an Harnstoff, sowie einer Fehling'sche Lösung reducirenden Substanz (Traubenzucker) ausgezeichnet. In nachstehender Tabelle sind eine Anzahl Analysen verschiedener Transsudate zusammengestellt (s. v. Gorup-Besanez, Physiol. Chemie, 3. Aufl. S. 415).

Nicht alle der in nachstehender Tabelle aufgeführten Flüssigkeiten sind als Transsudate im engeren Sinne aufzufassen, sondern als Lymphen. Letztere befinden sich insofern unter besonderen Bedingungen, als sie beständig in einer strömenden Bewegung, welche sie schliesslich in das Blut zurückkehren lässt, begriffen sind, während die eigentlichen Transsudate in eigenen Behältern stagniren, d. h. aus denselben nur durch Resorption entfernt werden, die in der Norm dem Zuflusse das Gleichgewicht hält. Zu den Lymphen gehören die Cerebrospinalflüssigkeit, welche von Eiweissstoffen fast nur Natronalbuminat enthält, und die Flüssigkeiten des Auges, Humor aqueus und Glaskörper; zu den Transsudaten im engeren Sinne dagegen die Pericardialflüssigkeit und die Synovia. Das Fruchtwasser ist jedenfalls ein Gemisch eines Transsudates vom mütterlichen Körper mit einem solchen vom Foetus, sowie vom Harn dieses letzteren.[1] Die Thränen endlich gehören als Secret besonderer Drüsen streng genommen gar nicht hierher, doch sind sie in diese Tabelle mit aufgenommen worden, da ihre Zusammensetzung derjenigen der Transsudate einigermaassen ähnlich ist.

1 Vgl. bes. Prochownik, Arch. f. Gynäkol. XI. S. 192 u. 561; Fehling, Ebenda. XIV. S. 221; Wiener, Ebenda. XVII. S. 24.

Bestandtheile in 1000 Theilen:	Cerebrospinalflüssigkeit des Menschen (SCHTSCHERBAKOW)	Cerebrospinalflüssigkeit vom Hund (C. SCHMIDT[1])	Humor aqueus vom Kalbe (LOHMEYER)	Glaskörper des Auges (LOHMEYER)	Pericardialflüssigkeit vom Menschen (v. GORUP-BESANEZ)	Synovia eines neugeborenen Kalbes (FRERICHS)	Synovia eines im Stalle gemästeten Ochsen (FRERICHS)	Synovia eines auf die Weide getriebenen Ochsen (FRERICHS)	Fruchtwasser (SCHERER)	Thränen (LERCH)
Wasser	989.90	988.2	986.87	986.40	955.13	965.7	969.9	948.5	991.4	982.0
Feste Stoffe	10.10	11.8	13.13	13 60	44.87	34.3	30.1	51.5	8.6	18 0
Fibrin	—	—	—	—	0.81	—	—	—	—	—
Häute	—	—	—	0.21	—	—	—	—	—	—
Schleimstoff	—	—	—	—	—	3.2	2.4	5.6	—	—
Fette	—	—	—	—	—	0.6	0.6	0.7	—	—
Albumin	1.85	2.4	1.22	1.36	24.68	19.9	15.7	35.1	0.82	5.0
Extractivstoffe	8.14		4.21	3.22	12.69				0.60	—
Anorganische Salze		9.4	7.70	8.80	6.69	10.6	11.3	9.9	7.10	13.2
Chlorkalium	—	3.5	0.11	0.61	—	—	—	—	—	—
Chlornatrium	5.42	5.3	6.89	7.76	—	—	—	—	—	—
Schwefelsaures Kali	—		0.22	0.15	—	—	—	—	—	13.0
Phosphorsaures Natron	—		—	—	—	—	—	—	—	—
Natron	—		—	—	—	—	—	—	—	—
Phosphorsaurer Kalk	—	0.6	0.47	0.10	—	—	—	—	—	—
Phosphorsaure Magnesia	—			0.03	—	—	—	—	—	—
Kalk	—		—	0.13	—	—	—	—	—	—

1 C. SCHMIDT, Charakteristik der epidemischen Cholera u. s. w. 1850. S. 138.

NEUNTES CAPITEL.

Eigenthümliche Thierstoffe.

In diesem Capitel soll eine Anzahl eigenthümlicher Stoffe kurz beschrieben werden, welche nur bei einzelnen Thierspecies gefunden worden sind und in den vorhergehenden Capiteln nicht aufgenommen werden konnten. Einige derselben sind sicher Producte bestimmter Drüsen, andere scheinen überall in den Geweben der betreffenden Thiere enthalten zu sein; alle sind als eigenthümliche Stoffwechselproducte von physiologischem Interesse.

A) Cimicinsäure: $C_{15}H_{28}O_2$.

Die Cimicinsäure wurde von L. Carius[1] in der äusserst unangenehm, erstickend riechenden Flüssigkeit gefunden, welche in einer Blase am Abdomen einer Blattwanze (Raphigaster punctipennis, Illgen) enthalten ist. Zur Darstellung werden die Thiere mit kaltem Alkohol ausgezogen und gewaschen, dann an der Luft trocknen gelassen, im Mörser zerrieben und mit kaltem Aether extrahirt; die ätherische Lösung hinterlässt beim Verdunsten die Säure fast rein. Sie wird ins Barytsalz verwandelt, dieses mit Wasser und verdünntem Alkohol gewaschen, dann mit verdünnter Salzsäure zersetzt; die abgeschiedene Säure wird mit lauwarmem Wasser gewaschen, bei 40—50° über Chlorcalcium getrocknet und durch Papier filtrirt.

Die reine Säure ist eine gelbliche, krystallinische Masse von schwachem, eigenthümlich ranzigem Geruch (der unangenehme Geruch des erwähnten Secretes gehört ihr nicht an); Schmp. 43.8 bis 44°.2. Sie ist in Wasser nicht, in kaltem absolutem Alkohol sehr schwer, in Aether sehr leicht löslich; die alkoholische Lösung reagirt stark sauer. Die Alkalisalze sind in Wasser löslich, die Salze der alkalischen Erden, von Blei, Kupfer und Silber nicht.

Die Cimicinsäure gehört der Oelsäurereihe: $C_nH_{2n-2}O_2$ an; bei anderen Insecten kommen freie Säuren der fetten Reihe: $C_nH_{2n}O_2$ vor; so Ameisensäure: CH_2O_2 bei Ameisen und in den Brennhaaren der Processionsraupe (Bombyx processionea); Buttersäure: $C_4H_8O_2$ bei verschiedenen Carabusarten.

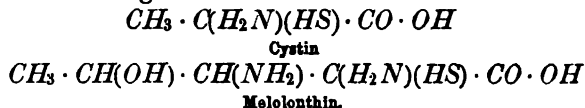
---

1 L. Carius, Ann. d. Chemie u. Pharm. CXIV. S. 147.

B) Melolonthin: $C_5H_{12}N_2SO_3$.

Im gemeinen Maikäfer (Melolontha vulgaris L.) fand PH. SCHREINER[1] neben Leucin, Sarkin, Xanthin (?), harnsauren Salzen und oxalsaurem Kalk eine eigenthümliche, schwefelhaltige Substanz, das Melolonthin: $C_5H_{12}N_2SO_3$. Zur Darstellung wurden die Thiere zerquetscht, mit Wasser ausgezogen, der Auszug gekocht, colirt, eingeengt, mit Bleiessig gefällt, filtrirt, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entbleit und eingeengt. Nach Ausscheidung von harnsauren Salzen wurde filtrirt, zum Syrup verdampft und stehen gelassen, wobei sich Leucin und Melolonthin abschieden, die durch Kochen mit 70 % Alkohol getrennt wurden. Durch Umkrystallisiren aus Wasser und ein paar Tropfen Ammoniak erhält man das Melolonthin rein in vollkommen farblosen, prachtvoll seideglänzenden, harten, geruch- und geschmacklosen Nadeln, die in kaltem Wasser schwer, in warmem leichter, in Weingeist sehr wenig, in absolutem Alkohol und Aether gar nicht löslich sind, leicht aber in ätzenden und kohlensauren Alkalien, Ammoniak und Säuren. Mit alkalischer Bleilösung gekocht geben sie Schwefelblei, wie Cystin; beim Verbrennen geben sie einen Geruch nach verbrannten Haaren. Aus 15 Ko. Käfern wurde 1.56 g Melolonthin gewonnen.

Das Melolonthin steht zur Valeriansäure jedenfalls in einem ähnlichen Verhältnisse, wie das Cystin zur Propionsäure; nimmt man für dieses die Formel von BAUMANN an, so lässt sich die Formel des Melolonthins etwa folgendermaassen schreiben:



$$CH_3 \cdot C(H_2N)(HS) \cdot CO \cdot OH$$

Cystin

$$CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CH(NH_2) \cdot C(H_2N)(HS) \cdot CO \cdot OH$$

Melolonthin.

C) Scyllit: $C_6H_{12}O_6$.

In verschiedenen Organen der Plagiostomen, besonders in den Nieren vom Rochen und Haifisch, findet sich nach STÄDELER und FRERICHS[2] ein dem Inosit ähnlicher Körper, der Scyllit. Zur Darstellung desselben werden die betreffenden Organe zerkleinert, mit Weingeist kalt ausgezogen, die Flüssigkeit abgedampft, der Rückstand mit Wasser ausgezogen, das Filtrat zum Syrup verdampft und mit heissem absolutem Alkohol übergossen; das Ungelöste wird in Wasser gelöst und freiwillig verdunsten gelassen, wobei Taurin und Scyllit auskrystallisiren. Beide werden in wenig Wasser gelöst, der

---

1 PH. SCHREINER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. IV. S. 763.
2 STÄDELER u. FRERICHS, Journ. f. pract. Chemie. LXXIII. S. 48.

Scyllit mit Bleiessig ausgefällt und aus dem Niederschlage durch Schwefelwasserstoff frei gemacht.

Der Scyllit krystallisirt in harten, glänzenden, monoklinischen Prismen; er schmeckt schwach süsslich, löst sich etwas schwerer als Inosit in Wasser, gar nicht in Alkohol. Er reducirt FEHLING'sche Lösung auch beim Kochen nicht und giebt die SCHERER'sche Inositreaction nicht.

D) Cantharidin: $C_{10}H_{12}O_4$.

In den sog. spanischen Fliegen (Lytta vesicatoria L.) und verwandten Käferarten (Mylabris, Meloë etc.) findet sich ein eigenthümlicher Körper, das Cantharidin (ROBIQUET, THIERRY), in geringer Menge (bis 0.5 %). Zur Darstellung desselben werden die pulverisirten Thiere mit 1/3 ihres Gewichts gebrannter Magnesia und Wasser im Wasserbade zur Trockne verdampft, der Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure übersättigt und mit Aether ausgeschüttelt; das beim Abdestilliren des Aethers zurückbleibende Cantharidin wird mit Schwefelkohlenstoff gewaschen und aus Chloroform oder Alkohol umkrystallisirt (BLUHM [1]). Dasselbe krystallisirt in rhombischen Tafeln, ist in Wasser nicht, in Alkohol, Schwefelkohlenstoff, Aether, Benzol, Chloroform schwer löslich, Schmelzpunkt 218°. Es zieht auf der Haut Blasen, wirkt innerlich genossen stark giftig. Mit Alkalien gekocht geht es unter Wasseraufnahme in Cantharidinsäure: $C_{10}H_{14}O_5$ über, welche aber im freien Zustande sofort in Wasser und Cantharidin zerfällt. Durch Jodwasserstoff wird es theilweise in die isomere Cantharsäure: $C_{10}H_{12}O_4$, welche grosse orthorhombische Krystalle bildet und nicht blasenziehend wirkt, theilweise in eine Verbindung $C_{10}H_{12}J_2O_3$ umgewandelt (PICCARD [2]). Durch Phosphorpentasulfid wird es glatt in Orthoxylol, Kohlenoxyd, Kohlensäure und Wasser gespalten: $C_{10}H_{12}O_4 = C_8H_{10} + CO + CO_2 + H_2O$.

E) Ambraïn.

Aus der grauen Ambra (Darmsteine vom Pottwal, Physeter macrocephalus) lässt sich mit kochendem Alkohol eine in farblosen, feinen Nadeln krystallisirende Substanz ausziehen, das Ambraïn: $C_{25}H_{45}O$ (?). Es schmilzt bei 35° und sublimirt bei 100°; in Wasser ist es unlöslich, wird von Kalilauge nicht angegriffen (PELLETIER [3]).

1 BLUHM, Ztschr. f. Chemie. 1865. S. 676.
2 PICCARD, Ber. d. deutsch. chem. Ges. X. S. 1505, XI. S. 2121.
3 PELLETIER, Ann. d. Chemie u. Pharm. VI. S. 25.

F) Castorin.

Das Bibergeil, Castoreum, enthält ausser Eiweissstoffen, Fetten, Phenol und einer harzähnlichen Masse etwa 1 % eines eigenthümlichen Stoffes, des Castorins, welches durch kochenden Alkohol ausgezogen werden kann. Es krystallisirt in farblosen, vierseitigen Nadeln, ist in kaltem Wasser nicht, in kochendem, sowie in kaltem Alkohol wenig löslich. Unter kochendem Wasser schmilzt es und verflüchtigt sich theilweise mit den Dämpfen. Aus kochender Essigsäure oder verdünnter kochender Schwefelsäure krystallisirt es beim Erkalten wieder aus (VALENCIENNES[1]).

G) Bufidin.

CASALI[2] hat aus dem eingetrockneten Safte der Kröte nach der Methode von STAS den giftigen Bestandtheil desselben, das Bufidin, als eine feste, amorphe, in kaltem Wasser wenig, in warmem leichter, in Aethyl- und Amylalkohol, Aether und Chloroform sehr leicht lösliche Masse erhalten. Sie ist stickstoffhaltig, reagirt schwach alkalisch, giebt mit Säuren amorphe Salze. Nach FORNARA[3] wird es mit Salzsäure grasgrün, ähnlich wie Digitalin.

H) Samandarin.

ZALESKY[4] hat aus dem Hautdrüsensecrete von Salamandra maculosa den giftigen Bestandtheil auf folgende Weise isolirt. Der wässrige heisse Auszug wurde mit Phosphormolybdänsäure gefällt, der Niederschlag mit Barytwasser zersetzt, der Barytüberschuss mit Kohlensäure entfernt, das Filtrat im Wasserstoffstrome auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Bevor der Rückstand ganz trocken ist, bilden sich reichlich Krystallnadeln, die beim völligen Trocknen wieder verschwinden; der Rückstand ist dann amorph, löst sich grösstentheils leicht in Wasser. ZALESKY nennt ihn Samandarin. Dasselbe ist eine alkalisch reagirende Base; es wird beim Eindampfen seiner Lösung theilweise verharzt, die salzsaure Verbindung bildet auch beim Eindampfen der Lösung zunächst Krystallnadeln, die beim völligen Trocknen verschwinden. Die Analyse führte zu der Formel: $C_{68}H_{60}N_2O_{10} \cdot 2\,HCl$. Durch Platinchlorid wird das Samandarin gefällt, aber sofort zersetzt.

---

1 VALENCIENNES, Kopp's Jahresber. 1861. S. 803.
2 CASALI, Maly's Jahresber. 1873. S. 64.
3 FORNARA, Ebenda. 1877. S. 74.
4 ZALESKY, HOPPE-SEYLER, Med.-chem. Unters. S. 85.

NACHTRAG zu Seite 594:

Von den Producten der trockenen Destillation des Glutins sind noch folgende kurz zu beschreiben:

Pyrrhol, C_4H_5N, ist eine farblose, ölige Flüssigkeit von chloroformartigem Geruche. Siedepunkt 126.2° (bei 746.5 mm *Hg*). Es färbt sich an der Luft allmählich dunkel, löst sich nicht in Wasser und Alkalien, langsam in Säuren, leicht in Alkohol und Aether. Mit Säuren erwärmt spaltet es sich in Ammoniak und unlösliches Pyrrholroth: $C_{12}H_{14}N_2O$. Einen mit Salzsäure benetzten Fichtenspahn färbt es intensiv carminroth. Es bildet sich namentlich bei der trockenen Destillation von schleimsaurem Ammoniak.

α- und β-Homopyrrhol, C_5H_7N, sind dem Pyrrhol ganz ähnliche Flüssigkeiten, werden ebenso wie dieses von Kalium unter Wasserstoffentwicklung in Kaliumverbindungen C_5H_6KN (wie C_4H_4KN) übergeführt. Siedepunkt 147—148°, bez. 142—143°.

Dimethylpyrrhol, C_6H_9N, gleicht den vorigen; Siedepunkt 165° (bei 752 mm *Hg*).

Pyrocoll, $C_{10}H_6N_2O_2$, krystallisirt in grossen, dünnen, elastischen, fast farblosen, perlmutterglänzenden Blättchen, welche in Wasser gar nicht, in kaltem Alkohol, Aether, Benzol und Eisessig nur spurweise, leichter in siedendem Chloroform, Alkohol, Xylol und besonders Eisessig löslich sind. Schmelzpunkt 268—269°; es sublimirt aber ohne vorher zu schmelzen. Durch kochende Kalilauge wird es in Carbopyrrholsäure: $C_5H_5NO_2$ übergeführt, durch alkoholisches Ammoniak in Carbopyrrholamid $C_5H_6N_2O$ (Weidel und Ciamician).
